

ENDEMİK ZOONOTİK ENFEKSİYONLAR



Editör: Doç. Dr. Ömer KARAŞAHİN

Dr. Öğr. Üyesi Enes DALMANOĞLU

Uzm. Dr. Nazan CİNİSLİOĞLU

Uzm. Dr. Nurten Nur AYDIN

Uzm. Dr. Murat AYDIN

Uzm. Dr. Nurdan PÜR

ISBN: 978-625-5923-35-6

Ankara -2025

ENDEMİK ZONOTİK ENFEKSİYONLAR

EDİTÖR

Doç. Dr. Ömer KARAŞAHİN
ORCID ID:0000-0002-4245-1534

YAZARLAR

Dr. Öğr. Üyesi Enes DALMANOĞLU¹

Uzm. Dr. Nazan CİNİSLİOĞLU²

Uzm. Dr. Nurten Nur AYDIN³

Uzm. Dr. Murat AYDIN⁴

Uzm. Dr. Nurdan PÜR⁵

¹Balıkesir Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Balıkesir, Türkiye
enesdalmanoglu@gmail.com
ORCID ID: 0000-0003-4425-5649

²Erzurum Bölge Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, Erzurum, Türkiye
drnazandemirci@gmail.com
ORCID ID: 0000-0002-6865-5551

³Erzurum Bölge Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji, Erzurum, Türkiye
nurtennurkenc@hotmail.com
ORCID ID: 0000-0003-4138-2490

⁴Erzurum Bölge Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji, Erzurum, Türkiye
kibamurat61@hotmail.com
ORCID ID: 0000-0002-0167-0802

⁵Erzurum Şehir Hastanesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji ABD, Erzurum, Türkiye
nurdan.palandoken@gmail.com
ORCID ID:0000-0001-6701-7788

DOI: <https://doi.org/10.5281/zenodo.15286759>



Copyright © 2025 by UBAK publishing house
All rights reserved. No part of this publication may be reproduced, distributed or
transmitted in any form or by
any means, including photocopying, recording or other electronic or mechanical
methods, without the prior written permission of the publisher, except in the case of
brief quotations embodied in critical reviews and certain other noncommercial uses
permitted by copyright law. UBAK International Academy of Sciences Association
Publishing House®
(The Licence Number of Publicator: 2018/42945)

E mail: ubakyayinevi@gmail.com

www.ubakyayinevi.org

It is responsibility of the author to abide by the publishing ethics rules.

UBAK Publishing House – 2025©

ISBN: 978-625-5923-35-6

April / 2025

Ankara / Turkey

ÖNSÖZ

Zoonotik enfeksiyonlar, insanlık tarihinde sağlık üzerindeki derin etkileriyle bilinen ve günümüzde de önemini koruyan hastalıklardır. Tıp tarihine bakıldığında Bruselloz, Leptospiroz, Tularemi, Şarbon ve Kuduz gibi pek çok zoonotik enfeksiyonun toplum sağlığını tehdit eden kültürel, ekonomik ve bilimsel zorluklar yaratmış olduğu görülmektedir. Bu kitap, söz konusu beş endemik zoonotik enfeksiyonu ele almakta ve bu alandaki bilgi birikimine katkı sağlamayı amaçlamaktadır.

Bu hastalıklar, her yıl dünya genelinde ve ülkemizde sayısız vakaya yol açarak toplum sağlığını tehdit etmeye devam etmektedir. Geleneksel olarak kökleşmiş olsalar da değişen çevresel koşullar, iklim değişikliği, bu zoonotik enfeksiyonların epidemiyolojisini sürekli olarak etkilemektedir. Bu nedenle, söz konusu enfeksiyonlarla mücadelede güncel bilgilerle donanmış olmak önem taşımaktadır.

Bu kitap, tıp öğrencileri ve enfeksiyon hastalıkları alanındaki uzmanlar başta olmak üzere, sağlık profesyonellerine yönelik kapsamlı bir başvuru kaynağı olma hedefiyle hazırlanmıştır. Her bir bölümde, yukarıda bahsedilen zoonotik enfeksiyonlardan biri, etiyolojisinden epidemiyolojisine, klinik bulgularından tanı yöntemlerine ve güncel tedavi protokollerinden korunma ve kontrol stratejilerine kadar detaylı bir şekilde incelenmiştir. Bu sayede, okuyucularımız teorik temel bilgileri güçlendirme şansı bulacaklardır. Kitabın içeriği, güncel literatür ve araştırma bulguları ışığında hazırlanmış olup, tüm yazarların ve katkı sağlayanların akademik deneyimlerini

yansıtmaktadır. Böylece akademik alanda bu konuya dair bir bilgi birikiminin oluşmasına katkı sağlayacak bir eser ortaya konulduğunu düşünüyorum.

Ülkemiz için büyük önem taşıyan bu beş zoonotik enfeksiyona dair akademik düzeydeki derinlemesine bilgilerin olumlu katkıları sağlanmasını temenni ederim.

26/04/2025

Doç. Dr. Ömer KARAŞAHİN

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ..... 4

İÇİNDEKİLER 7

BÖLÜM 1

BRUSELLOZ.....(8-34)

Enes DALMANOĞLU

BÖLÜM 2

LEPTOSPIROZ: ETKEN, BULAŞ, TANI VE TEDAVİ.....(35-71)

Nazan CİNİSLİOĞLU

BÖLÜM 3

TULAREMİ.....(72-114)

Nurten Nur AYDIN

BÖLÜM 4

ŞARBON.....(115-153)

Murat AYDIN

BÖLÜM 5

KUDUZ.....(154-184)

Nurdan PÜR

BÖLÜM 1

BRUSELLOZ

Dr. Öğr. Üyesi Enes DALMANOĞLU

GİRİŞ

Bruselloz, dünya genelinde yaygın olarak görülen ve insan sağlığı açısından önemli bir zoonotik enfeksiyondur. *Brucella* türü bakteriler tarafından bulaştırılan bu hastalık, özellikle gelişmekte olan ülkelerde endemik olarak görülmektedir (Pappas vd., 2005). Hayvanlardan insanlara genellikle enfekte hayvansal ürünler veya doğrudan temas yoluyla bulaşır. Bruselloz, klinik olarak çok farklı semptomlarla ortaya çıkabilen sistemik bir enfeksiyon olup, akut, subakut veya kronik formlarda seyredebilir (Corbel, 2006). Bruselloz, Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tarafından halk sağlığı açısından önemli bulaşıcı hastalıklardan biri olarak kabul edilmektedir (WHO, 2021).

Bu hastalık, özellikle sığır, koyun, keçi ve domuz gibi hayvanlarda yaygın olup, tarım ve hayvancılıkla uğraşan toplumlarda önemli bir morbidite ve ekonomik kayba yol açmaktadır (Franco vd., 2007). İnsanlarda ateş, halsizlik, kas ağrıları ve eklem rahatsızlıkları gibi nonspesifik semptomlarla başlayabilen hastalık, tedavi edilmediğinde kronikleşerek ciddi komplikasyonlara neden olabilir (Young, 1995).

Tanım

Bruselloz, *Brucella* cinsi bakteriler tarafından oluşturulan bir enfeksiyon hastalığıdır. Gram-negatif, fakültatif intraselüler ve kokobasil morfolojisine sahip olan bu bakteriler, konağın bağışıklık sisteminden kaçarak mononükleer fagositik sistemde çoğalabilirler (Atluri vd., 2011). *Brucella melitensis*, *Brucella abortus*, *Brucella suis* ve *Brucella canis* insanlarda hastalık oluşturabilen başlıca türlerdir (Pappas vd., 2005).

Hastalık, genellikle enfekte hayvanların süt ve süt ürünlerinin pastörize edilmeden tüketilmesi, enfekte hayvanlarla doğrudan temas veya aerosoller yoluyla bulaşır (Godfroid vd., 2011). Bruselloz, vücutta çoklu organ tutulumu yapabilen sistemik bir enfeksiyon olup, akut veya kronik formlarda ortaya çıkabilir. Klinik spektrum oldukça geniştir ve ateş, gece terlemesi, artralji, miyalji, hepatosplenomegali gibi bulgular içerebilir (Ta vd., 2022)

EPİDEMİYOLOJİ

Bruselloz, dünya çapında yaygın bir zoonotik enfeksiyon olup, özellikle Akdeniz ülkeleri, Orta Doğu, Güney Amerika ve Güney Asya gibi bölgelerde endemiktir (Pappas vd., 2005). Her yıl dünya genelinde 500.000'den fazla yeni bruselloz vakası bildirilmektedir, ancak bu sayı, eksik bildirilen ve yanlış teşhis edilen vakalar nedeniyle gerçekte daha yüksek olabilir (Dean vd., 2012).

Coğrafi Dağılım

Brusellozun görülme sıklığı, bölgesel hayvancılık pratiklerine, pastörizasyon uygulamalarına ve halk sağlığı politikalarına bağlı olarak değişmektedir. Enfeksiyon, özellikle süt ürünlerinin pastörize edilmeden tüketildiği veya hayvancılık faaliyetlerinin yoğun olduğu bölgelerde daha yaygındır (Franco vd., 2007).

- **Akdeniz Havzası:** Türkiye, Yunanistan, İtalya ve İspanya gibi ülkelerde bruselloz endemiktir (Pappas vd., 2005).
- **Orta Doğu ve Asya:** İran, Suudi Arabistan, Hindistan ve Çin'de hastalık halen önemli bir halk sağlığı sorunudur (Jiang vd., 2020)
- **Afrika:** Kuzey Afrika ülkelerinde yüksek prevalansa sahiptir.
- **Amerika Kıtası:** Latin Amerika ülkelerinde özellikle hayvancılığın yaygın olduğu kırsal bölgelerde sık görülür (Moreno, 2014).

Bulaş Yolları ve Risk Faktörleri

Bruselloz, doğrudan veya dolaylı yollarla insana bulaşabilir:

- **Hayvansal Ürünler:** Pastörize edilmemiş süt ve süt ürünleri (*Brucella* ile kontamine olmuş peynir, tereyağı, çiğ süt) en yaygın bulaş yollarından biridir (Godfroid vd., 2011).

- **Mesleki Maruziyet:** Veterinerler, çiftçiler, kasaplar ve laboratuvar çalışanları, enfekte hayvanlarla veya hayvansal ürünlerle temas yoluyla yüksek risk altındadır (Corbel, 2006).
- **İnsandan İnsana Bulaş:** Nadir olmakla birlikte, transplasental yolla anneden fetüse, cinsel temasla veya kan transfüzyonuyla bulaş bildirilmiştir (Young, 1995).
- **Aerosol Bulaş:** Laboratuvar çalışanları ve hayvanlarla çalışan kişiler için önemli bir bulaş yoludur (Centers for Disease Control and Prevention [CDC], 2008).

İnsidans, Prevalans

Bruselloz insidansı ülkeden ülkeye büyük farklılıklar göstermektedir. Gelişmiş ülkelerde hayvan aşılması, pastörizasyon ve veteriner kontrol önlemleri hastalığın görülme sıklığını azaltırken, gelişmekte olan ülkelerde yüksek insidans devam etmektedir (Dean vd., 2012). Türkiye'de bruselloz insidansı bölgelere göre değişmekle birlikte, özellikle kırsal bölgelerde geniş çapta bir halk sağlığı sorunu olarak varlığını sürdürmektedir. (Kıran vd., 2024).

ETİYOLOJİ VE PATOGENEZ

Etiyoloji

Brucella cinsi, konakçı seçiciliği gösteren farklı türlerden oluşur ve insanlarda hastalığa neden olan başlıca türler şunlardır:

- *Brucella melitensis*: İnsan brusellozunun en yaygın ve en virülan etkenidir. Keçiler ve koyunlar başlıca rezervuardır.
- *Brucella abortus*: Sığırlarda endemiktir ve insanlarda genellikle daha hafif hastalığa neden olur.
- *Brucella suis*: Domuzları enfekte eder ve insanda kronik, fokal enfeksiyonlara sebep olabilir.
- *Brucella canis*: Köpeklerde görülür ve insanlarda nadir olarak hastalık oluşturur (Godfroid vd., 2011).

Brucella türleri, lipopolisakkarit (LPS) içeren bir dış zar yapısına sahiptir. Ancak, *Brucella* LPS'si klasik gram-negatif bakterilere kıyasla daha az proinflatuar etkiye sahiptir, bu da bakterinin konağın immün yanıtından kaçmasına yardımcı olur (Atluri vd., 2011).

Patogenez

Brusella enfeksiyonu, konak hücrelerinin içine girerek ve bağışıklık sisteminden kaçarak uzun süreli, persistan enfeksiyona yol açabilir.

1. Enfeksiyonun Alınması

İnsanlarda bulaş, genellikle pastörize edilmemiş süt ve süt ürünlerinin tüketimi, enfekte hayvanlarla doğrudan temas veya aerosoller yoluyla gerçekleşir (Franco vd., 2007). Enfekte hayvanların sütü, idrarı, fetüsleri ve doğum artıkları bulaş kaynağı olabilir. Laboratuvar çalışanları ve veteriner hekimler için aerosol inhalasyonu önemli bir bulaş yoludur (CDC, 2008).

2. Konakçı Hücrelerine Giriş ve Yayılım

Brucella bakterileri, vücuda girdikten sonra gastrointestinal sistem, solunum yolu veya deri yoluyla makrofajlar, dendritik hücreler ve epitel hücreleri tarafından fagosite edilir (Pappas vd., 2005). Bakteriler, intraselüler hayatta kalma stratejileri sayesinde konak hücreleri içinde çoğalır:

- **Fagolizozom birleşmesini engelleme:** *Brucella*, fagozom ile lizozomun birleşmesini önleyerek makrofaj içinde hayatta kalır (Pizarro-Cerdá vd., 1998)
- **Makrofajlar içinde çoğalma:** *Brucella*, endoplazmik retikulum ile ilişkili bir replikasyon bölgesi oluşturur ve burada çoğalır (Gorvel & Moreno, 2002).

Bakteri, retiküloendotelial sistem boyunca yayılır ve karaciğer, dalak, lenf düğümleri, kemik iliği gibi organlara yerleşerek granülom oluşumuna neden olur (Albayrak vd., 2011). Granülomlar, kendine özgü histopatolojik bir görünüm sergiler. Bu nedenle, bruselloz granüloamatöz hastalıklar grubunda yer almaktadır.

3. Kronikleşme ve Persistan Enfeksiyon

Brucella enfeksiyonları, konakçı bağışıklık yanıtından kaçınarak kronikleşebilir. Bakteri, Toll-like reseptörler (TLR) ve nükleer faktör-kappa B (NF-κB) yolaklarını manipüle ederek inflamatuvar yanıtı baskılar (Murugan vd., 2023). Hastalığın klinik seyri, akut, subakut ve kronik formlar halinde değişebilir. Persistan enfeksiyonlarda bakteriler

dokularda uzun süre latent kalabilir ve reaktivasyon durumunda tekrar semptomlara neden olabilir (Moreno, 2014).

Klinik

Bruselloz, klinik olarak geniş bir spektrumda seyreden sistemik bir enfeksiyondur. Akut, subakut ve kronik formlar halinde görülebilir ve birçok organ ve sistemi etkileyebilir. Semptomlar spesifik olmadığı için tanı zor olabilir ve hastalık sıklıkla diğer enfeksiyonlarla karışabilir (Pappas vd., 2005).

1. Klinik Seyir ve Sınıflandırma

Akut Bruselloz (Hastalık başlangıcından itibaren <2 ay)

Akut bruselloz, genellikle ateş ve nonspesifik semptomlarla başlar. Ateş genellikle dalgalı bir seyir gösterir (ondülan ateş) ve hastalar özellikle akşam saatlerinde artan ateş, gece terlemesi, halsizlik ve kas ağrıları ile başvururlar (Young, 1995).

• Başlıca semptomlar:

- Ateş (ondülan karakterde)
- Şiddetli gece terlemeleri
- Halsizlik ve iştahsızlık
- Miyalji ve artralji
- Baş ağrısı ve genel kırıklık
- Hepatosplenomegali ve lenfadenopati

Subakut Bruselloz (2-12 ay)

Tedavi edilmemiş veya yetersiz tedavi görmüş olgularda hastalık ilerleyerek subakut forma geçer. Bu dönemde semptomlar daha hafif olmakla birlikte, inatçı ateş, yorgunluk, kilo kaybı ve eklem ağrıları devam edebilir (Franco vd., 2007).

- **Başlıca semptomlar:**
 - Aralıklı ateş
 - Sürekli halsizlik ve yorgunluk
 - İştahsızlık ve kilo kaybı
 - Gece terlemeleri
 - Eklem ve kas ağrıları

Kronik Bruselloz (>12 ay)

Brusellozun tanı konulamayan veya yetersiz tedavi edilen hastalarda, enfeksiyon kronikleşebilir. Bu durumda, hastalar tekrarlayan semptom atakları, depresyon, kronik yorgunluk sendromu ve fokal komplikasyonlarla başvurabilirler (Franco vd., 2007).

- **Başlıca semptomlar:**
 - Kronik yorgunluk ve depresyon
 - İntermittan ateş atakları
 - Eklem ve kas ağrıları

- Odaklanma güçlüğü ve bellek problemleri
- Kronik organ tutulumu

2. Organ Tutulumuna Göre Klinik Bulgular

Bruselloz sistemik bir hastalık olup, hemen hemen tüm organ sistemlerini etkileyebilir.

2.1. Kas-İskelet Sistemi Tutulumu

Bruselloz olgularının %20-60'ında kas-iskelet sistemi tutulumu görülür (Young, 1995). En sık görülen tutulum şekilleri:

- **Artrit:** Diz, kalça ve ayak bileği gibi büyük eklemleri etkileyebilir.
- **Spondilit:** Vertebra tutulumu özellikle lomber ve sakroiliak eklemleri etkiler (Franco vd., 2007).
- **Osteomyelit:** Kronik vakalarda görülebilir ve omurga kemiklerini etkileyebilir.

2.2. Kardiyovasküler Sistem Tutulumu

Nadir fakat ciddi bir komplikasyon olup, bruselloz olgularının %2'sinde görülür (Pappas vd., 2005).

- **Endokardit:** En ciddi ve ölümcül komplikasyondur, genellikle aort kapağını tutar.
- **Miyokardit ve perikardit:** Daha nadir görülen formlardır.

2.3. Santral Sinir Sistemi Tutulumu

Brusellozlu hastaların yaklaşık %5'inde nörolojik bulgular görülür (Young, 1995).

- **Brusellar menenjit:** Kronik veya subakut seyirli olabilir.
- **Brusellar ensefalit:** Nadir görülen fakat ciddi komplikasyonlardan biridir.
- **Poliradikülönörit ve myelit:** Nadiren periferik sinir sistemi tutulumu görülebilir.

2.4. Gastrointestinal Sistem ve Hepatobiliyer Tutulum

Brusellozda karaciğer ve dalak büyümesi sık görülür.

- **Hepatosplenomegali:** Bruselloz olgularının %20-30'unda saptanır (Franco vd., 2007).
- **Hepatitis ve granülatöz hepatitis:** Nadir görülür ancak ciddi vakalarda gelişebilir.

2.5. Ürogenital Sistem Tutulumu

Erkeklerde ve kadınlarda ürogenital komplikasyonlar görülebilir.

- **Epididimoorşit:** Erkeklerde en sık görülen genitoüriner komplikasyondur.
- **Prostatit:** Kronik vakalarda gelişebilir.
- **Kadınlarda düşük:** Gebelerde bruselloz, fetal kayıplara ve erken doğumlara yol açabilir (Bosilkovski vd., 2020)

2.6. Hematolojik Bulgular

- **Pansitopeni:** Kemik iliği tutulumu sonucu görülebilir.
- **Anemi ve trombositopeni:** Kronik hastalıklarda yaygın olabilir.

RADYOLOJİ VE LABORATUVAR BULGULARI

Laboratuvar Bulguları

Bruselloz tanısında kullanılan laboratuvar testleri, spesifik ve non-spesifik testler olarak ikiye ayrılabilir.

- **Hematolojik Bulgular:** Hastalarda sıklıkla lökopeni, anemi ve trombositopeni görülebilir. Lökopeni, kemik iliği baskılanmasına veya hipersplenizme bağlı olarak ortaya çıkabilir (Aon vd., 2018)
- **Biyokimyasal Bulgular:** Karaciğer fonksiyon testlerinde hafif yükselmeler (AST, ALT) görülebilir. Ayrıca, C-reaktif protein (CRP) ve eritrosit sedimantasyon hızı (ESR) genellikle orta derecede artmıştır (Colmenero vd., 1996).
- **Serolojik Testler:** Bruselloz tanısında kullanılan başlıca serolojik testler şunlardır:
 - **Rose Bengal Testi:** Hızlı bir tarama testidir, ancak doğrulayıcı testlerle desteklenmelidir (Ekiri vd., 2020).

- **Standart Tüp Aglutinasyon Testi (STA):** Antikor titrasyonu ölçen klasik bir testtir ve 1:160 üzerindeki değerler pozitif kabul edilir (Ekiri vd., 2020).
- **Coombs Testi:** Özellikle kronik brusellozda faydalıdır ve düşük antikor seviyelerini tespit edebilir (Ekiri vd., 2020).
- **Mikrobiyolojik Testler:** Brusella türlerinin kültürde üretilmesi kesin tanıyı koydurur. Kan kültürü genellikle hastalığın erken dönemlerinde pozitif olabilir, ancak uzun süren inkübasyon süresi ve düşük bakteriyemi seviyesi nedeniyle duyarlılığı sınırlıdır (Pappas vd., 2005).

Radyolojik Bulgular

Bruselloz, çok çeşitli sistemleri etkileyebildiğinden, radyolojik incelemeler özellikle osteoartiküler tutulum, hepatosplenomegali ve nörobruselloz açısından önemlidir.

- **Osteoartiküler Bulgular:** Brusellozun en sık görülen komplikasyonlarından biri osteoartiküler tutulumdur ve genellikle spondilodiskit, sakroiliit ve periferik artrit şeklinde kendini gösterir.
 - **Sakroiliit:** Manyetik rezonans görüntüleme (MRG), erken dönemde inflamasyonu tespit etmek için en hassas yöntemdir. Genellikle tek taraflı başlar, ancak ilerleyen evrelerde bilateral tutulum görülebilir (Gheita., 2015).

- **Spondilodiskit:** Brusellozun kronik formlarında lomber vertebralarda destrüksiyon, disk aralığında daralma ve paravertebral abse oluşumu izlenebilir. MRG, tanıda en değerli görüntüleme yöntemidir (Gheita vd., 2015).
- **Hepatosplenomegali ve Karaciğer Tutulumu:** Karaciğer ve dalak büyümesi, ultrasonografi (USG) veya bilgisayarlı tomografi (BT) ile gösterilebilir. Nodüler lezyonlar veya mikroabseler görülebilir (Heller vd., 2015).
- **Nörobruselloz:** Nadir olmakla birlikte, menenjit, miyelit ve beyinde fokal lezyonlar gelişebilir. Manyetik rezonans görüntüleme (MRG), leptomeningeal kontrast tutulumu ve beyaz cevher lezyonlarını gösterebilir (Zhang vd., 2025).

Bruselloz tanısı, klinik bulgular, laboratuvar testleri ve radyolojik görüntüleme yöntemlerinin birlikte değerlendirilmesi ile konulmalıdır. Özellikle osteoartiküler tutulumun erken tespiti için MRG'nin önemi büyüktür. Serolojik testler genellikle tanıyı desteklerken, kültür testleri kesin tanı koydurucu niteliktedir.

AYRICI TANI

Bruselloz, klinik belirtileri açısından birçok enfeksiyöz ve non-enfeksiyöz hastalık ile benzerlik gösterebilir. Bu nedenle kesin tanının konulması için ayırıcı tanı sürecinde dikkatli olunmalıdır. Hastaların semptomları, epidemiyolojik risk faktörleri ve

laboratuvar testleri bir arada değerlendirilerek diğer hastalıklardan ayrımı yapılmalıdır (Pappas vd., 2005).

Ayrııcı Tanıda Dikkate Alınması Gereken Hastalıklar

1. Tüberküloz

Bruselloz, özellikle kronikleştiğinde, pulmoner veya kemik tutulumlu tüberküloz ile karışabilir. Her iki hastalıkta da ateş, gece terlemeleri ve kilo kaybı gibi belirtiler görülebilir. Ancak tüberkülozda akciğer radyografisinde kavitasyonlar ve milier patern daha sık görülürken, brusellozda osteoartiküler tutulum ön plandadır (Sharma vd., 2016).

2. Enterik Ateş (Tifo ve Paratifo)

Bruselloz ve *Salmonella* enfeksiyonları benzer semptomlara neden olabilir. Özellikle uzamış ateş, hepatosplenomegali ve lökopeni gibi bulgular her iki hastalıkta da yaygındır. Ancak brusellozda ateş genellikle düzensiz dalgalanma (ondülan ateş) gösterirken, tifo ateşi sürekli ve yüksektir. Gruber Widal testi ve kan kültürleri, tifo ve brusellozun ayrımında yardımcı olabilir (Bhume vd., 2020).

3. Viral Enfeksiyonlar (Dengue, Sitomegalovirüs ve Epstein-Barr Virüsü Enfeksiyonları)

Bruselloz, ateş, miyalji ve hepatosplenomegali ile seyreden viral enfeksiyonlarla karışabilir. Ancak viral hastalıklarda lökositoz yerine genellikle lenfositoz ön plandadır ve transaminaz yüksekliği

daha belirgindir. Serolojik testler ve PCR ile brusellozdan ayrımı sağlanabilir (Franco vd., 2007).

4. Romatizmal Hastalıklar (Romatoid Artrit, Sistemik Lupus Eritematozus, Still Hastalığı)

Brusellozun osteoartiküler tutulum özellikleri romatoid artrit ve diğer inflamatuvar hastalıklarla benzerlik gösterebilir. Ancak brusellozda eklem tutulumları genellikle asimetrik olup sakroiliit daha sık görülür. Romatoid artrit hastalarında romatoid faktör (RF) ve anti-CCP pozitifliği tanıda yol gösterici olabilir (Esmailnejad-Ganji vd., 2019).

5. Endokardit ve Enfektif Artrit

Brusellozun neden olduğu endokardit ve septik artrit, diğer bakteriyel etkenlere bağlı gelişen enfeksiyonlarla karışabilir. Bruselloz endokarditi genellikle kültür negatif seyredebilir, bu nedenle PCR ve serolojik testler önemlidir (Lin vd., 2023).

6. Lenfoma ve Diğer Maligniteler

Lenfoma ve diğer maligniteler, bruselloz gibi ateş, gece terlemesi ve kilo kaybı ile seyredebilir. Ancak lenfomalarda lenfadenopati daha belirgindir ve biyopsi ile kesin tanı konulabilir (Sandakly vd., 2024).

Brusellozun çok sayıda hastalık ile benzer belirtilere sahip olması nedeniyle tanı sürecinde ayrıntılı bir değerlendirme gereklidir. Hastanın klinik geçmişi, maruz kalma öyküsü, serolojik testler ve

kültür sonuçları ayırıcı tanıda büyük önem taşır. Ayrıca görüntüleme yöntemleri, özellikle osteoartiküler ve visseral tutulumun değerlendirilmesinde yardımcı olabilir.

TEDAVİ PROGNOZ

Brusellozun etkin bir şekilde tedavi edilmesi için uzun süreli antibiyotik kullanımı gereklidir. Hastalığın kronikleşme potansiyeli ve nüks oranlarının yüksek olması nedeniyle kombine antibiyotik tedavisi önerilmektedir (Pappas vd., 2005). Hastalığın prognozu; erken tanı, uygun tedavi ve komplikasyonların varlığına bağlı olarak değişmektedir.

Tedavi

Brusellozun tedavisinde Dünya Sağlık Örgütü (WHO) ve Amerikan Enfeksiyon Hastalıkları Derneği (IDSA) tarafından önerilen tedavi protokolleri bulunmaktadır. Temel amaç bakteriyel eradikasyonu sağlamak ve hastalığın nüks etmesini önlemektir (Young, 1995).

1. Akut Bruselloz Tedavisi

Akut bruselloz olgularında iki veya daha fazla antibiyotiğin kombinasyonu önerilir:

- **Doksisiklin + Rifampisin** (6 hafta): En sık kullanılan kombinasyondur. Günde 2 kez 100 mg doksisiklin ve 600-900 mg rifampisin önerilir. Ancak rifampisin ile monoterapi yapılması nüks oranını artırmaktadır (Hayoun vd., 2023).

- **Doksisiklin + Streptomisin** (6 hafta doksisiklin + 2-3 hafta streptomisin): Streptomisin (15 mg/kg/gün, maksimum 1 g) IM olarak uygulanır ve rifampisine göre daha düşük nüks oranına sahiptir (Hayoun vd., 2023).
- **Alternatif Tedavi:** Kinolonlar (örn. siprofloksasin) ve makrolidler (örn. azitromisin) belirli durumlarda kullanılabilir ancak daha yüksek nüks riski nedeniyle öncelikli tedavi olarak önerilmezler (Hayoun vd., 2023).

2. Komplike Bruselloz Tedavisi

Bruselloz, özellikle osteoartiküler tutulum, nörobruselloz ve endokardit gibi komplikasyonlara neden olabilir. Bu durumlarda tedavi süresi uzatılmalı ve daha agresif antibiyotik kombinasyonları uygulanmalıdır:

- **Spondilit/Sakroiliit:** En az 3 ay süreyle doksisiklin + rifampisin + aminoglikozid kombinasyonu önerilir (Hayoun vd., 2023).
- **Nörobruselloz:** Tedavi süresi genellikle 3-6 ay arasında olup, seftriakson IV (2 g/gün) + doksisiklin + rifampisin kombinasyonu kullanılabilir (Hayoun vd., 2023).
- **Endokardit:** Bu en ciddi komplikasyonlardan biridir. Cerrahi müdahale gerekli olabilir ve tedavide uzun süreli kombine antibiyotik rejimleri uygulanmalıdır (Pappas vd., 2005).

Prognoz

Brusellozun prognozu genellikle iyidir ancak hastalığın akut, subakut veya kronik formda seyretmesine bağlı olarak değişkenlik gösterebilir.

- **Tam iyileşme:** Erken dönemde uygun antibiyotik tedavisi alan hastalarda prognoz genellikle iyidir ve kalıcı sekel bırakmadan iyileşme sağlanır.
- **Nüks Oranı:** Yetersiz veya eksik tedavi, nüks oranını artırabilir. Nüks oranı kullanılan antibiyotik rejimine bağlı olarak %5-15 arasında değişmektedir (Huang vd., 2023).
- **Mortalite:** Endokardit gibi komplikasyonlar gelişmediği sürece brusellozun mortalitesi oldukça düşüktür (Pappas vd., 2005).

Brusellozun tedavisinde başarı, uygun antibiyotik kombinasyonlarının kullanılması ve yeterli tedavi süresine bağlıdır. Tedaviye dirençli veya komplike vakalarda uzun süreli antibiyoterapi ve multidisipliner bir yaklaşım gereklidir.

KORUNMA

Hastalığın önlenmesi için çeşitli biyogüvenlik önlemleri, halk sağlığı politikaları ve bireysel korunma yöntemleri gereklidir.

1. Hayvansal Ürünlerin Güvenli Tüketimi

Brusellozun en yaygın bulaş yollarından biri, pastörize edilmemiş süt ve süt ürünlerinin tüketilmesidir (Godfroid vd., 2011). Bu

nedenle, süt ve süt ürünlerinin pastörize edilmiş veya uygun sıcaklıkta kaynatılmış olması önemlidir. Ayrıca, iğ veya az pişmiş et tüketiminden kaçınılmalıdır (Pappas vd., 2005).

2. Hayvan Sağlığının Korunması ve Kontroller

Brusella bakterisi, sığır, koyun, keçi ve domuz gibi hayvanlarda yaygın olarak görülmektedir. Bu nedenle, hayvanlarda düzenli aşılama ve hastalık kontrolleri yapılmalıdır. Brusella aşısı (*Brucella abortus* S19 ve RB51 ile *Brucella melitensis* Rev.1) zellikle hayvanların korunmasında etkilidir (de Oliveira vd., 2022).

3. Kişisel Koruyucu nlemler

Bruselloz, enfekte hayvanlarla veya onların salgılarıyla temas yoluyla da bulaşabilir. Çiftçiler, veteriner hekimler, kasaplar ve laboratuvar çalışanları gibi risk grubundaki kişiler eldiven, maske ve gözlük gibi kişisel koruyucu ekipman kullanmalıdır. Enfekte hayvanlarla temas eden kişiler, el hijyenine dikkat etmeli ve açık yaralarını korumalıdır.

4. Laboratuvar Güvenliği

Brusellozun laboratuvar çalışanları için ciddi bir mesleki risk oluşturduğu bilinmektedir. Bu nedenle, *Brucella* türleriyle çalışan laboratuvarlarda biyogüvenlik önlemleri artırılmalı ve seviyeye uygun izolasyon prosedürleri uygulanmalıdır (CDC, 2008).

5. Erken Tanı ve Sağlık Kontrolleri

Hastalığın erken teşhisi, bulaş zincirinin kırılması açısından kritik öneme sahiptir. Riskli meslek gruplarındaki bireyler düzenli olarak sağlık kontrollerinden geçmelidir (Franco vd., 2007).

6. Toplum Bilinçlendirme ve Eğitim

Brusellozdan korunmada toplumsal farkındalık büyük önem taşımaktadır. Özellikle kırsal kesimlerde yaşayan insanlar, hayvan hastalıkları ve hijyen konusunda bilinçlendirilmelidir (Pappas vd., 2005). Eğitim programlarıyla hastalığın bulaş yolları ve korunma yöntemleri anlatılmalıdır.

SONUÇ

Bruselloz, halk sağlığı açısından önemli bir zoonotik hastalık olup önlenmesi için bireysel ve toplumsal düzeyde çeşitli tedbirler gerekmektedir. Hayvan aşılama, hijyen uygulamaları, pastörize gıda tüketimi ve kişisel koruyucu ekipman kullanımı, hastalığın yayılmasını önlemek adına kritik önlemler arasındadır.

KAYNAKÇA

1. Albayrak, A., & Albayrak, F. (2011). Hepatic granulomas associated with brucellosis: Hepatic granulomas and brucellosis. *Hepatitis monthly*, 11(1), 1–2.
2. Aon, M., & Al-Enezi, T. (2018). Acute Brucellosis Presenting with Bleeding Tendency due to Isolated Severe Thrombocytopenia. *Case reports in infectious diseases*, 2018, 7867435. <https://doi.org/10.1155/2018/7867435>
3. Atluri, V. L., Xavier, M. N., de Jong, M. F., den Hartigh, A. B., & Tsolis, R. M. (2011). Interactions of the human pathogenic *Brucella* species with their hosts. *Annual review of microbiology*, 65, 523–541. <https://doi.org/10.1146/annurev-micro-090110-102905>
4. Bhume, R. J., & Babaliche, P. (2020). Clinical Profile and the Role of Rapid Serological Tests: Typhifast IgM and Enterocheck WB in the Diagnosis of Typhoid Fever. *Indian journal of critical care medicine: peer-reviewed, official publication of Indian Society of Critical Care Medicine*, 24(5), 307–312. <https://doi.org/10.5005/jp-journals-10071-23417>
5. Bosilkovski, M., Stojovski, M., Siskova, D., Ridov, A., Kostoska, E., & Krstevski, K. (2020). Brucellosis in pregnancy: case reports with different outcomes in an endemic region. *Acta clinica Croatica*, 59(2), 338–343. <https://doi.org/10.20471/acc.2020.59.02.18>

6. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). (2008, January 18). Laboratory-acquired brucellosis --- Indiana and Minnesota, 2006. Retrieved from <https://www.cdc.gov>
7. Colmenero, J. D., Reguera, J. M., Martos, F., Sánchez-De-Mora, D., Delgado, M., Causse, M., Martín-Farfán, A., & Juárez, C. (1996). Complications associated with *Brucella melitensis* infection: a study of 530 cases. *Medicine*, 75(4), 195–211. <https://doi.org/10.1097/00005792-199607000-00003>
8. Corbel, M. J. (2006). *Brucellosis in humans and animals*. WHO Press.
9. de Oliveira, M. M., Pereira, C. R., de Oliveira, I. R. C., Godfroid, J., Lage, A. P., & Dorneles, E. M. S. (2022). Efficacy of *Brucella abortus* S19 and RB51 vaccine strains: A systematic review and meta-analysis. *Transboundary and emerging diseases*, 69(4), e32–e51. <https://doi.org/10.1111/tbed.14259>
10. Dean, A. S., Crump, L., Greter, H., Hattendorf, J., Schelling, E., & Zinsstag, J. (2012). Clinical manifestations of human brucellosis: a systematic review and meta-analysis. *PLoS neglected tropical diseases*, 6(12), e1929. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0001929>
11. Ekiri, A. B., Kilonzo, C., Bird, B. H., VanWormer, E., Wolking, D. J., Smith, W. A., Masanja, H., Kazwala, R. R., & Mazet, J. A. K. (2020). Utility of the Rose Bengal Test as a Point-of-Care Test for Human Brucellosis in Endemic African Settings: A Systematic Review. *Journal of tropical medicine*, 2020, 6586182. <https://doi.org/10.1155/2020/6586182>

12. Esmailnejad-Ganji, S. M., & Esmailnejad-Ganji, S. M. R. (2019). Osteoarticular manifestations of human brucellosis: A review. *World journal of orthopedics*, 10(2), 54–62. <https://doi.org/10.5312/wjo.v10.i2.54>
13. Franco, M. P., Mulder, M., Gilman, R. H., & Smits, H. L. (2007). Human brucellosis. *The Lancet. Infectious diseases*, 7(12), 775–786. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(07\)70286-4](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(07)70286-4)
14. Gheita, T. A., Sayed, S., Azkalany, G. S., El Fishawy, H. S., Aboul-Ezz, M. A., Shaaban, M. H., & Bassyouni, R. H. (2015). Subclinical sacroiliitis in brucellosis. Clinical presentation and MRI findings. *Zeitschrift fur Rheumatologie*, 74(3), 240–245. <https://doi.org/10.1007/s00393-014-1465-1>
15. Godfroid, J., Nielsen, K., & Saegerman, C. (2010). Diagnosis of brucellosis in livestock and wildlife. *Croatian medical journal*, 51(4), 296–305. <https://doi.org/10.3325/cmj.2010.51.296>
16. Gorvel, J. P., & Moreno, E. (2002). Brucella intracellular life: from invasion to intracellular replication. *Veterinary microbiology*, 90(1-4), 281–297. [https://doi.org/10.1016/s0378-1135\(02\)00214-6](https://doi.org/10.1016/s0378-1135(02)00214-6)
17. Hayoun, M. A., Muco, E., & Shorman, M. (2023). Brucellosis. In StatPearls. *StatPearls Publishing*. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK441831/>
18. Heller, T., B elard, S., Wallrauch, C., Carretto, E., Lissandr in, R., Filice, C., & Brunetti, E. (2015). Patterns of Hepatosplenic Brucella Abscesses on Cross-Sectional Imaging: A Review of

- Clinical and Imaging Features. *The American journal of tropical medicine and hygiene*, 93(4), 761–766.
<https://doi.org/10.4269/ajtmh.15-0225>
19. Huang, S., Wang, H., Li, F., Du, L., Fan, W., Zhao, M., Zhen, H., Yan, Y., Lu, M., Han, X., Li, Z., Li, M., An, S., Zhang, X., Zhen, Q., & Shui, T. (2023). Better efficacy of triple antibiotics therapy for human brucellosis: A systematic review and meta-analysis. *PLoS neglected tropical diseases*, 17(9), e0011590.
<https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0011590>
 20. Jiang, H., O'Callaghan, D., & Ding, J. B. (2020). Brucellosis in China: history, progress and challenge. *Infectious diseases of poverty*, 9(1), 55. <https://doi.org/10.1186/s40249-020-00673-8>
 21. Kiran, P., & Uçku, R. (2024). Seroprevalence of human brucellosis in Turkey: A comprehensive meta-analysis. *Zoonoses and public health*, 71(7), 844–854.
<https://doi.org/10.1111/zph.13166>
 22. Lin, K. P., Yeh, T. K., Chuang, Y. C., Wang, L. A., Fu, Y. C., & Liu, P. Y. (2023). Blood Culture Negative Endocarditis: A Review of Laboratory Diagnostic Approaches. *International journal of general medicine*, 16, 317–327.
<https://doi.org/10.2147/IJGM.S393329>
 23. Moreno, E. (2014). Retrospective and prospective perspectives on zoonotic brucellosis. *Frontiers in microbiology*, 5, 213.
<https://doi.org/10.3389/fmicb.2014.00213>
 24. Murugan, S., Nandi, B. R., Mazumdar, V., Joshi, K., Nandini, P., Namani, S., Jakka, P., & Radhakrishnan, G. K. (2023). Outer

- membrane protein 25 of *Brucella* suppresses TLR-mediated expression of proinflammatory cytokines through degradation of TLRs and adaptor proteins. *Journal of Biological Chemistry*, 299(11), 105309. <https://doi.org/10.1016/j.jbc.2023.105309>
25. Pappas, G., Akritidis, N., Bosilkovski, M., & Tsianos, E. (2005). Brucellosis. *The New England journal of medicine*, 352(22), 2325–2336. <https://doi.org/10.1056/NEJMra050570>
26. Pizarro-Cerdá, J., Moreno, E., Sanguedolce, V., Mege, J. L., & Gorvel, J. P. (1998). Virulent *Brucella abortus* prevents lysosome fusion and is distributed within autophagosome-like compartments. *Infection and immunity*, 66(5), 2387–2392. <https://doi.org/10.1128/IAI.66.5.2387-2392.1998>
27. Sandakly, N., El Koubayati, G., Naderi, S., Sebaaly, D., & Haddad, F. (2024). Brucellosis Presenting as Isolated Abdominal Lymphadenopathy Masquerading as Lymphoma: A Case Report. *Cureus*, 16(3), e56325. <https://doi.org/10.7759/cureus.56325>
28. Sharma, S. K., Mohan, A., & Sharma, A. (2016). Miliary tuberculosis: A new look at an old foe. *Journal of clinical tuberculosis and other mycobacterial diseases*, 3, 13–27. <https://doi.org/10.1016/j.jctube.2016.03.003>
29. Ta, N., Mi, J., Li, X., Guo, W., Yu, G., Li, G., Pang, S., Bai, W., Liu, Q., Zhao, H., Wei, G., Fan, M., & Wen, Y. (2022). Epidemiological Characteristics and Clinical Manifestations of Brucellosis and Q Fever Among Humans from Northeastern Inner Mongolia. *Infection and drug resistance*, 15, 6501–6513. <https://doi.org/10.2147/IDR.S381370>

30. World Health Organization (WHO). (2021). Brucellosis fact sheet.
31. Young E. J. (1995). An overview of human brucellosis. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*, 21(2), 283–290. <https://doi.org/10.1093/clinids/21.2.283>
32. Zhang, Y., Zou, X. Y., & Liu, L. (2025). Case report of neurobrucellosis: a rare complication and neuroimaging findings of a common disease. *Frontiers in immunology*, 15, 1449909. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2024.1449909>

BÖLÜM 2

LEPTOSPIROZ: ETKEN, BULAŞ, TANI VE TEDAVİ

Uzm. Dr. Nazan CİNİSLİOĞLU

GİRİŞ

Leptospiroz, dünyanın pek çok bölgesinde yaygın olarak görülen, zoonotik özellik taşıyan, *Leptospira* cinsine ait spiroket bakterilerin neden olduğu akut sistemik bir enfeksiyon hastalığıdır. Gerek halk sağlığına etkisi gerekse klinik seyirdeki değişkenlikleri nedeniyle hem gelişmiş hem de gelişmekte olan ülkelerde önemli bir enfeksiyon hastalığı olarak kabul edilmektedir (Adler & de la Peña Moctezuma, 2010).

Bu hastalık, genellikle enfekte hayvanların idrarıyla kontamine olmuş su veya toprakla temas sonucu insana bulaşır. İnsanlar, enfekte idrarla doğrudan temasın yanı sıra, kontamine olmuş yüzey sularında yüzmeye, tarım ve hayvancılık faaliyetleri sırasında veya doğal afetler sonrası gelişen sel ve taşkınlarda da enfekte olabilirler (Levett, 2001). Özellikle tropikal ve subtropikal iklim bölgelerinde, yüksek yağış alan alanlarda endemik olarak görülmektedir.

Klinik seyir oldukça değişkendir ve asemptomatik enfeksiyondan hayatı tehdit edici Weil sendromuna kadar geniş bir yelpazede olabilir. Enfeksiyon; ateş, miyalji, baş ağrısı gibi nonspesifik

semptomlarla başlayabilirken, ağır formlarında **akut böbrek yetmezliği, hepatit, pulmoner hemoraji sendromu ve menenjit** gibi komplikasyonlar gelişebilir (Bharti et al., 2003).

Leptospiroz, Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından "ihmal edilen zoonotik hastalıklar" arasında tanımlanmıştır ve özellikle düşük ve orta gelirli ülkelerde önemli bir morbidite ve mortalite nedenidir (WHO, 2003). Ayrıca, çevresel faktörlerin yanı sıra meslek gruplarına bağlı riskler de mevcuttur. Çiftçiler, kanalizasyon işçileri, veterinerler, askeri personel ve kampçılar gibi açık alanda çalışan bireylerde hastalığın görülme sıklığı daha fazladır (Haake & Levett, 2015).

Bu kitap bölümünde leptospiroz etkeni olan *Leptospira* bakterisinin mikrobiyolojisi, enfeksiyonun bulaş mekanizmaları, klinik seyri, tanı yöntemleri, tedavi yaklaşımları ve korunma stratejileri güncel literatür ışığında ele alınacaktır.

Etyoloji ve Mikrobiyoloji

Leptospirozun etkeni olan mikroorganizmalar, **Spirochaetales** takımında yer alan, **Leptospiraceae** ailesine ait **Leptospira** cinsi bakterilerdir. Bu cins, spiral yapılı, uçları kanca benzeri kıvrımlı, zor boyanan ve **Gram-negatif** özellik gösteren spiroketlerden oluşur. Leptospiralar yaklaşık 6–20 µm uzunluğunda ve 0.1 µm çapındadır; bu nedenle ışık mikroskopunda boyasız şekilde incelenmeleri genellikle **karanlık alan mikroskobu** ile gerçekleştirilir (Faine et al., 1999).

Leptospiraların hareketi, hücre duvarı ile sitoplazma zarı arasındaki boşlukta yer alan **aksiyel filamentler** sayesinde gerçekleşir. Bu yapı, bakterinin sıvı ortamlarda yüksek motilite kazanmasını sağlar. Bu özellik, bakterinin konak dokular içinde hızlıca yayılmasına katkıda bulunur (Haake & Zückert, 2015).

Leptospira cinsi bakteriler, moleküler ve fenotipik özelliklerine göre:

- **Patojenik** (*L. interrogans*, *L. kirschneri*, *L. noguchii*, *L. borgpetersenii*, vb.)
- **Ara-patojenik**
- **Saprofitik** (çevrede serbest yaşayan, hastalık yapmayan türler)

olmak üzere üç temel gruba ayrılır. Patojen türler, memelilerde sistemik enfeksiyonlara yol açarken, saprofitik türler genellikle doğal ortamlarda (özellikle tatlı su birikintilerinde) bulunur ve hastalık oluşturmaz (Ko et al., 2009).

Klasik sınıflamada **serolojik** yöntemlerle yapılan ayrımlarda, serovar (serolojik varyant) kavramı öne çıkar. Günümüzde **250'den fazla patojenik serovar** tanımlanmıştır. Bu serovarlar, **serogrup** adı verilen daha geniş başlıklar altında toplanır (örneğin: *Icterohaemorrhagiae*, *Canicola*, *Pomona*) (Levett, 2015).

Moleküler düzeyde ise **16S rRNA**, **secY**, **LipL32**, **flaB** gibi gen bölgelerine dayalı analizlerle tür ayrımı yapılabilir. Son yıllarda **çok**

lokuslu dizi tiplleme (MLST) gibi teknikler, türler arası ilişkileri anlamada önemli bir yer edinmiştir (Gökmen et al., 2016).

Leptospiralar dış ortamda özellikle **nötr pH**'lı, hafif alkali, nemli ve ılık ortamlarda (22–30°C) aylarca canlı kalabilir. Bu dirençli yapıları nedeniyle, kontamine su ve toprak önemli enfeksiyon kaynaklarıdır. Kültürle üretimleri zordur; özel ortamlar (EMJH – Ellinghausen-McCullough-Johnson-Harris) ve uzun inkübasyon süreleri (2–6 hafta) gerektirir (Haake & Zückert, 2015).

Epidemiyoloji

Leptospiroz, dünya genelinde yaygın olarak görülen bir zoonotik enfeksiyon olmakla birlikte, özellikle **tropikal ve subtropikal iklim kuşaklarında** endemik özellik gösterir. Nemli iklim koşulları, yoğun yağışlar, sel ve taşkınlar gibi çevresel faktörler hastalığın görülme sıklığını artırmaktadır (Lau et al., 2010). Yıllık insidans, endemik bölgelerde 10–100 vaka/100.000 kişi arasında değişmekteyken, epidemik durumlarda bu oran 500/100.000'e kadar yükselebilmektedir (Costa et al., 2015).

Hastalığın doğadaki rezervuarları oldukça geniştir. En önemli konaklar **kemirgenler**, özellikle *Rattus norvegicus* gibi şehir sıçanlarıdır. Bunun yanı sıra köpekler, domuzlar, büyükbaş hayvanlar, yaban hayvanları ve sürüngenler gibi birçok tür doğal rezervuar olarak rol oynayabilir (Ellis, 2015). Bu hayvanlar genellikle asemptomatik enfekte olur, ancak uzun süre bakteri atılımına devam ederler.

Leptospira organizmaları, özellikle idrar yoluyla çevreye yayılarak kontaminasyonun sürmesine neden olurlar.

İnsanlar enfeksiyona, kontamine su veya toprakla doğrudan temas yoluyla (örneğin: çıplak deri veya mukozadan giriş) veya dolaylı yollardan maruz kalabilirler. Sel suları içinde yüzme, tarla veya kanalizasyon işlerinde çalışmak, enfekte hayvanlarla temas etmek gibi durumlar bulaş için önemli risk faktörleri arasında yer alır (Ko et al., 1999). Mesleki olarak risk altında olan gruplar arasında çiftçiler, veterinerler, kanalizasyon işçileri, balıkçılar, madenciler ve askeri personel yer almaktadır (Schneider et al., 2013).

Leptospiroz; yaş, cinsiyet ve sosyoekonomik durumla da ilişkilidir. Genellikle 20–50 yaş aralığındaki erkeklerde daha sık rapor edilmektedir. Bu durum, hem çevresel maruziyet hem de mesleki dağılımla ilişkilendirilmektedir (Victoriano et al., 2009).

Türkiye’de leptospiroz, bildirim sistemi kapsamında izlenmekte olup özellikle Karadeniz, Marmara ve Akdeniz bölgelerinde sporadik ve sınırlı sayıda salgın vakaları şeklinde görülmektedir. Ancak gerçek insidansın bildirilenden daha yüksek olabileceği, tanısal zorluklar ve klinik benzerlikler nedeniyle pek çok vakanın gözden kaçtığı düşünülmektedir (Aydemir et al., 2025; İnci et al., 2018). Türkiye'deki çalışmalarda seropozitiflik oranlarının yer yer %5–30 arasında değiştiği bildirilmiştir. Enfeksiyonun hayvanlardaki yaygınlığı ise özellikle büyükbaş hayvancılığın yoğun olduğu bölgelerde daha fazladır (Aydemir, 2025).

İklim değişikliği, kentleşme, yetersiz alt yapı, doğal afetler ve küresel seyahat hareketliliği gibi faktörler leptospirozun epidemiyolojik dinamiklerini değiştirmekte; hastalığın hem yayılım alanı hem de şiddeti artış göstermektedir. Bu nedenle leptospiroz, hem veteriner halk sağlığı hem de insan sağlığı açısından multidisipliner yaklaşım gerektiren bir halk sağlığı sorunu olmaya devam etmektedir (Torgerson et al., 2015).

Patogenez

Leptospirozun patogenezi, **Leptospira spp.**'nin konağa girişinden, doku invazyonu ve sistemik yayılımına kadar birçok karmaşık evreyi içerir. Enfeksiyon genellikle kontamine su, toprak veya hayvan idrarı ile temas sonucu derideki mikro abrazyonlardan ya da mukozal yüzeylerden bakterinin vücuda girmesiyle başlar. Nadiren de olsa gastrointestinal veya konjonktival mukozadan geçiş mümkündür (Levett, 2004).

İnvasif evre, *Leptospira*'nın hızla kan dolaşımına karışması ile başlar. Organizmalar, yüksek motiliteleri ve enzimatik aktiviteleri sayesinde endotel bariyerlerini geçerek birçok organda kolonizasyon oluşturabilir. İlk bakteriyemik fazda (leptospiremik faz), hastalarda ateş, miyalji, baş ağrısı gibi nonspesifik semptomlar görülür ve bu dönem genellikle 4–7 gün sürer (Bharti et al., 2003).

Bunu takip eden **immün faz**, konak bağışıklık sisteminin devreye girmesiyle başlar. Bu dönemde bakteriler çoğunlukla dokulara

(özellikle böbrek, karaciğer, akciğer ve santral sinir sistemi) yerleşirken, antikor üretimi de hızla artar. Ancak bu immün yanıt, bazı organlarda hasarın oluşmasında da rol oynar. Özellikle ağır formlarda **immün komplekslerin birikimi** ve **sitokinlerin aşırı salınımı**, ciddi doku yıkımına yol açabilir (Adler et al., 2011).

Karaciğer tutulumu genellikle **kolestatik hepatit** şeklindedir. Fakat hepatoselüler nekrozdaki ziyade, hepatosit membran geçirgenliğinde artış nedeniyle bilirubin yüksekliği meydana gelir. Bu durum, hepatic enzim düzeylerinin genellikle bilirubine göre daha az yükselmesiyle karakterizedir (Daher et al., 2010).

Böbrek tutulumunda ise Leptospira'nın doğrudan **renal tubulus epitel hücrelerine invazyonu**, interstisyel nefrit ve tubuler hasarla sonuçlanır. Akut böbrek yetmezliği; hipokalemi, hipomagnezemi ve non-oligurik seyirle kendini gösterebilir (Visith & Kearkiat, 2005).

Pulmoner tutulum, özellikle son yıllarda artan şekilde tanımlanmış ve mortalitesi yüksek olan bir klinik formdur. Leptospira'nın endotel hasarı yaparak **pulmoner hemoraji sendromuna** yol açtığı düşünülmektedir. Bu formda alveoler kapiller hasara bağlı ciddi hemoptizi ve solunum yetmezliği gelişebilir (M. Dolhnikoff et al., 2007).

Santral sinir sistemi tutulumu ise aseptik menenjit formunda ortaya çıkar. Bu durum genellikle immün fazın başında gözlenir ve baş

ağrısı, ense sertliği, fotofobi gibi semptomlarla kendini gösterir. Nadir vakalarda ensefalit, miyelit veya nörit gibi ciddi nörolojik komplikasyonlar da gelişebilir (J. N. Panicker et al., 2001).

Leptospira'nın bu çok sistemli etkileri, hem doğrudan bakteriyel invazyon hem de konağın immün yanıtı aracılığıyla gerçekleşir. Bu yönüyle leptospiroz, enfeksiyonun hem mikrobiyolojik hem de immünolojik düzeyde yönetilmesini gerektiren kompleks bir hastalık tablosudur.

Klinik Bulgular

Leptospirozun klinik prezentasyonu oldukça değişkendir ve genellikle **subklinik, hafif grip benzeri tablo, iki evreli febril hastalık** ya da **ağır sistemik enfeksiyon** şeklinde seyredebilir. Bu çeşitlilik, etkenin serovarına, konak faktörlerine ve enfeksiyonun şiddetine bağlıdır (Daher et al., 2010).

Klinik Seyir

Leptospiroz klasik olarak **iki evreli** bir seyir izler:

- **Leptospiromik Faz (1–7. gün):** Enfeksiyonun başlangıcında bakterinin kana yayılması sonucu gelişir. Bu dönemde hastalarda ani başlayan yüksek ateş, üşüme-titreme, şiddetli baş ağrısı (özellikle frontal), miyalji (özellikle baldır kaslarında), konjonktival enjeksiyon ve gastrointestinal semptomlar

görülebilmektedir. Fizik muayenede hepatomegali, splenomegali ve bazen lenfadenopati saptanabilir (Bharti et al., 2003).

- **İmmün Faz (7–30. gün):** Konak bağışıklık sisteminin yanıtı ile birlikte bakterilerin dokularda lokalize olduğu evredir. Bu dönemde antikorlar saptanabilir, *Leptospira* idrarda görülebilir ve komplikasyonlar gelişebilir. Aseptik menenjit, akut böbrek yetmezliği, hepatit, pulmoner hemoraji ve kardiyak aritmiler bu dönemde ortaya çıkar (Levett, 2001).

Klinik Formlar

a) Hafif Leptospiroz:

Hastaların %80'ine yakını bu grupta yer alır. Semptomlar genellikle 1–2 hafta içinde kendiliğinden düzelir. Konjonktival hemoraji, fotofobi ve cilt döküntüsü gibi bulgular eşlik edebilir (Ganoza et al., 2010).

b) *Weil Hastalığı (İkterik Leptospiroz):*

Leptospirozun en ağır ve klasik formudur. Sarılık, akut böbrek yetmezliği ve hemorajik diatez ile karakterizedir. Bilirubin düzeyleri genellikle transaminazlardan daha belirgin yüksektir. Hastalar sıklıkla oligurik veya non-oligurik renal yetmezlik tablosu ile başvurur. Kanama eğilimi sıklıkla trombositopeni ve koagülasyon bozukluklarına bağlıdır (Forbes et al., 2012).

c) Pulmoner Leptospiroz (Leptospiral Pulmoner Hemoraji Sendromu):

Son yıllarda daha sık tanımlanmaya başlanmış, mortalitesi %30–60 arasında değişen bir formdur. Dispne, hemoptizi, hipoksemi ve bilateral alveoler infiltrasyonlar ile karakterizedir. Bu tabloda karaciğer ve böbrek bulguları minimal olabilir (Marisa Dolhnikoff et al., 2007).

d) Nöroleptospiroz:

Hastalığın immün fazında ortaya çıkan aseptik menenjit en sık görülen santral sinir sistemi bulgusudur. Ense sertliği, baş ağrısı, fotofobi, bulantı ve nadiren bilinç değişiklikleri ile seyreder. Beyin parankim tutulumu (ensefalit), transvers miyelit ve periferik nöropatiler nadir fakat bildirilen komplikasyonlardandır (J. Panicker et al., 2001).

e) Kardiyak Tutulum:

Miyokardit, perikardit ve çeşitli aritmi formları leptospirozda nadir fakat ciddi seyreden bulgular arasındadır. EKG değişiklikleri (QT uzaması, T dalga inversiyonu), troponin yüksekliği ve kalp yetmezliği görülebilir (Swarath et al., 2023).

f) Gastrointestinal ve Hematolojik Tutulum:

Hastalarda anoreksi, bulantı, kusma, ishal ve karın ağrısı sık görülür. Ayrıca lökositoz, anemi ve trombositopeni yaygındır. Şiddetli

vakalarda dissemine intravasküler koagülopati (DİK) gelişebilir (Arean, 1962).

Hastalığın başlıca klinik formları, sıklıkları, karakteristik semptomları ve olası komplikasyon riskleri Tablo 1’de özetlenmiştir.

Klinik olarak leptospiroz tanısının erken konulamaması, diğer ateşli hastalıklarla benzer semptomlar göstermesi nedeniyle mümkündür. Bu sebeple **endemi bölgelerinde yaşayan ya da riskli maruziyet öyküsü olan bireylerde**, leptospiroz her zaman ayırıcı tanıda düşünülmelidir.

Tablo 1. Leptospirozun farklı klinik formlarında görülen başlıca semptomlar, görülme sıklıkları ve komplikasyon riskleri.

Klinik Form	Sıklık (%)	Ana Klinik Bulgular	Komplikasyon Riski
Hafif Leptospiroz	~80	Ateş, miyalji, baş ağrısı, konjonktival hemoraji	Düşük
Weil Hastalığı (İkterik Form)	~10–15	Sarılık, akut böbrek yetmezliği, hemorajik diatez	Yüksek
Pulmoner Leptospiroz	<10	Dispne, hemoptizi, hipoksemi, bilateral infiltrasyonlar	Çok yüksek (30–60% mortalite)

Nöroleptospiroz	Nadir	Ense sertliği, baş ağrısı, fotofobi, aseptik menenjit	Orta
Kardiyak Tutulum	Nadir	Aritmi, miyokardit, perikardit, QT uzaması	Orta-Yüksek
Gastrointestinal & Hematolojik	Değişken	Bulantı, ishal, anemi, trombositopeni	Orta

Tanı Yöntemleri

Leptospiroz tanısı, özellikle klinik semptomların özgül olmaması ve birçok enfeksiyon hastalığı ile benzer bulgular göstermesi nedeniyle zorluk arz eder. Bu nedenle tanı koyarken **klinik şüphe**, **epidemiyolojik risk öyküsü** ve **laboratuvar testlerinin birlikte değerlendirilmesi** gereklidir (WHO, 2003).

Klinik Şüphe ve Epidemiyolojik Öykü

Hastalık, özellikle ateş, miyalji, konjonktival enjeksiyon, sarılık ve böbrek yetmezliği gibi bulgularla başvuran ve son 30 gün içinde riskli maruziyet öyküsü (sel, tarım, hayvancılık, kanalizasyon çalışması, yüzme vb.) olan bireylerde düşünölmelidir (Levett, 2001).

Laboratuvar Tanı Yöntemleri

a) *Kültür*

Leptospira, özel zenginleştirilmiş sıvı ortamlarda (örneğin: EMJH – Ellinghausen-McCullough-Johnson-Harris) üretilir. Ancak kültür yöntemi oldukça **duyarsız**, yavaş (2–6 hafta) ve teknik olarak zahmetlidir. Bu nedenle rutin tanıda tercih edilmez (Adler & de la Peña Moctezuma, 2010).

b) *Serolojik Testler*

En sık kullanılan yöntemlerdendir.

- **MAT (Mikroaglutinasyon Testi):** Altın standart testtir. Leptospira serovarlarına karşı oluşan antikorları tespit eder. Ancak canlı antijen içermesi, teknik uzmanlık gerektirmesi ve geç pozitifleşmesi (genellikle 7. günden sonra) nedeniyle sınırlamaları vardır. Tek başına pozitiflik tanı koydurmaz; 4 kat titre artışı tanısaldır (WHO, 2003).
- **ELISA (IgM):** Pratik ve hızlıdır. Hastalığın 5–7. gününden itibaren IgM antikorlarını saptar. Serolojik tanıda yaygın kullanılan tarama testidir (Ahmed et al., 2009).

c) *Moleküler Testler*

- **PCR:** Leptospira DNA'sını doğrudan kan, idrar veya BOS gibi örneklerde tespit eder. Özellikle hastalığın erken döneminde (ilk

7 gün) değerlidir. Spesifik ve duyarlıdır ancak yaygın kullanımı maliyet ve altyapı ile sınırlıdır (Ahmed et al., 2009).

d) Hematolojik ve Biyokimyasal Bulgular

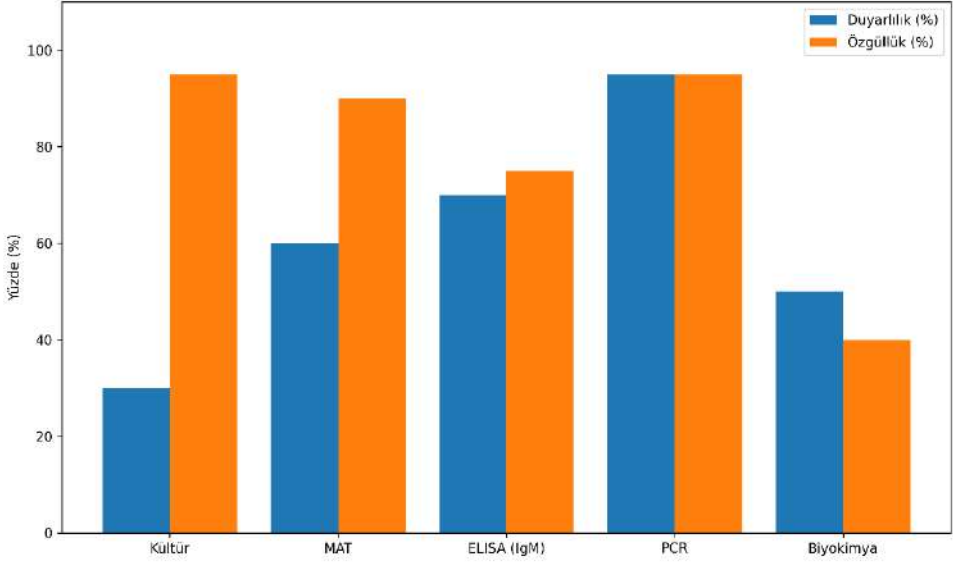
Spesifik olmamakla birlikte tanıyı destekleyici bulgulardır:

- Lökositoz veya lökopeni, trombositopeni
- Yükselmiş bilirubin (özellikle direkt), hafif transaminaz yüksekliği
- Üre, kreatinin artışı
- Hipokalemi, hipomagnezemi gibi elektrolit bozuklukları

Bu bulgular, özellikle **ikterli, böbrek yetmezlikli** veya **kanamalı** seyirlerde tanıyı güçlendiren ipuçları sağlar.

Başlıca tanı yöntemlerinin duyarlılık ve özgüllük oranları, uygulama zamanları ve avantaj-dezavantaj dengeleri Şekil 1'de karşılaştırmalı olarak sunulmuştur.

Şekil 1. Leptospiroz Tanı Yöntemlerinde Duyarlılık ve Özgüllük



Kaynak: Derlenmiştir: (Adler & de la Peña Moctezuma, 2010; Ahmed et al., 2009; Levett, 2001; WHO, 2003)

Ayırıcı Tanı

Leptospiroz, çok çeşitli klinik bulgularla seyretmesi ve birçok enfeksiyon hastalığı ile örtüşen belirtiler göstermesi nedeniyle **ayırıcı tanı açısından dikkatli değerlendirme gerektiren** bir hastalıktır. Özellikle ateş, miyalji, sarılık, konjonktival hiperemi ve renal tutulumun bir arada görüldüğü olgularda leptospiroz, diğer akut enfeksiyonlarla karıştırılabilir.

Viral Enfeksiyonlarla Ayırıcı Tanı

- **Deng Humması:** Ani başlayan yüksek ateş, miyalji ve döküntü ile leptospirozla benzerlik gösterir. Ancak tipik olarak trombositopeni ve lökopeni belirgindir; sarılık nadirdir. Serolojik testlerle ayırım yapılır (Langston & Heuter, 2003).
- **Hepatit A ve E:** Özellikle ikterik leptospirozda karaciğer enzimlerinde hafif yükselme görülse de, hepatitlerde transaminazlar çok daha yüksek düzeylere çıkar. IgM antikor testleri ile ayırt edilir.
- **COVID-19:** Ateş, miyalji, nefes darlığı ve akciğer tutulumu nedeniyle pulmoner leptospirozla karışabilir. PCR testi ve tipik toraks BT bulguları ayırıcıdır (Turmel et al., 2022).

Bakteriyel ve Paraziter Enfeksiyonlarla Ayırıcı Tanı

- **Malarya:** Ateş, titreme ve splenomegali ile benzerdir. Özellikle tropikal bölgelerden gelen hastalarda düşünülmelidir. Periferik yayma ve hızlı antijen testleri ile tanı konur.
- **Tifo (Salmonella Typhi):** Uzamış ateş, baş ağrısı ve gastrointestinal semptomlarla karışabilir. Ancak konjonktival hiperemi ve miyalji tifo için tipik değildir. Kan kültürü önemlidir (Basnyat et al., 2005).
- **Hantavirüs Enfeksiyonu:** Akut böbrek yetmezliği ve trombositopeni nedeniyle leptospirozla sıkça karışır. Ancak genellikle prodromal evrede ciddi hipotansiyon ve pulmoner ödem daha baskındır (Clement et al., 2003).

Diğer Ayırıcı Tanılar

- **Otoimmün hepatit** ve **hemolitik üremik sendrom** gibi durumlar da ikterik formla karışabilir, ancak serolojik ve hematolojik değerlendirme ile ayırım yapılabilir.

Sonuç olarak, **leptospirozun ayırıcı tanısında coğrafi öykü, maruziyet hikâyesi, laboratuvar bulguları ve özgül testler** belirleyicidir. Endemik bölgelerde yaşayan ya da riskli meslek grubunda olan hastalarda, tipik klinik tablo olmasa bile leptospiroz düşünülmelidir.

Tedavi

Leptospiroz tedavisinde temel amaç; **hastalığın süresini kısaltmak, komplikasyon gelişimini önlemek** ve mevcut organ disfonksiyonlarını yönetmektir. Tedavi stratejisi; hastalığın ciddiyetine, klinik evreye ve komplikasyonların varlığına göre planlanmalıdır (Vieira et al., 1999).

Antibiyotik Tedavisi

Antibiyotik tedavisi, semptomların başlangıcından itibaren **ilk 5 gün içinde** başlandığında en yüksek etkiyi gösterir. Ancak geç başvuru durumlarında bile komplikasyonları azaltabileceği düşünülmektedir.

a) Hafif Vakalar için Önerilen Rejimler:

- **Doksisiklin** 100 mg PO, 2x1, 5–7 gün
- Alternatif: **Amoksisilin** 500 mg PO, 3x1

b) Ağır Vakalar için Parenteral Rejimler:

- **Penisilin G** 1.5 milyon ünite IV, 6 saatte bir, 7 gün
- Alternatif:
 - **Ampisilin** 1 g IV, 6 saatte bir
 - **3. kuşak sefalosporinler** (örneğin: seftriakson 1–2 g IV/gün) (Panaphut et al., 2003).

Doksisiklin, aynı zamanda **profilaktik** amaçla da kullanılabilir. Örneğin, afet bölgelerinde veya sel sonrası yüksek riskli bireylerde haftalık 200 mg PO dozlarla uygulanabilir (Takafuji et al., 1984).

Destek Tedavileri

Leptospirozun ağır formlarında destek tedavisi hayat kurtarıcıdır. Bu müdahaleler, çoğunlukla yoğun bakım koşullarında uygulanır.

- **Böbrek Yetmezliği:** Sıvı-elektrolit dengesi titizlikle izlenmeli; gerekirse **hemodiyaliz** uygulanmalıdır.
- **Solunum Yetmezliği:** Pulmoner hemoraji gelişen olgularda oksijen desteği, invazif mekanik ventilasyon ve nadiren Ekstrakorporal Membran Oksijenizasyonu (ECMO) gerekebilir.

- **Koagülopati:** Trombosit transfüzyonu ve plazma ürünleri verilebilir.
- **Sepsis ve Septik Şok:** Geniş spektrumlu antibiyotikler, sıvı resüsitasyonu ve vazopresörler gerekebilir.

Kortikosteroid Kullanımı

Özellikle **pulmoner hemoraji** gelişen hastalarda, bazı çalışmalarda **yüksek doz metilprednizolon** uygulamasının mortaliteyi azaltabileceği bildirilmiştir. Ancak bu konuda yeterli randomize kontrollü çalışma bulunmadığından, kullanımı hasta bazında değerlendirilmelidir (Trivedi et al., 2001).

Korunma Ve Kontrol

Leptospirozun önlenmesi, bireysel düzeyde alınacak hijyen önlemlerinin yanı sıra çevresel kontrol ve hayvan rezervuarlarının yönetilmesini içeren çok yönlü bir yaklaşımla mümkündür. Özellikle endemik bölgelerde yaşayanlar ve mesleki risk grubunda bulunan bireyler için etkin korunma stratejileri geliştirilmelidir (Haake & Levett, 2015).

Kişisel Korunma Önlemleri

- **Kontamine su ve toprakla temastan kaçınma**, açık yara veya sıyrıkların suya temasının önlenmesi
- Koruyucu giysi, eldiven ve çizmelerin kullanılması

- Sel, taşkın ve temizlik çalışmaları sırasında hijyen kurallarına dikkat edilmesi
- Yüzme ve kamp aktivitelerinde doğal kaynak sularından uzak durulması (Baharom et al., 2024).

Kemirgen Kontrolü ve Çevresel Hijyen

Leptospira'nın en önemli rezervuarları arasında yer alan **kemirgenlerle mücadele**, halk sağlığı açısından öncelikli alanlardan biridir.

- Kent altyapılarında kanalizasyon sistemlerinin iyileştirilmesi
- Atık yönetiminin düzenlenmesi
- Çöp alanlarında kemirgenlerin barınmasının engellenmesi

Tarım alanlarında drenaj sistemlerinin oluşturulması da bulaş zincirinin kırılmasında etkilidir (Tangkanakul et al., 2005).

Hayvanlarda Aşılama ve Veteriner Kontrolü

Evcil hayvanlar ve çiftlik hayvanları Leptospira'nın taşıyıcısı olabilir.

- Özellikle köpeklerde ve büyükbaş hayvanlarda **patojenik serovarlara karşı aşılama**, bulaş önlemede etkilidir.
- Hayvan idrarının çevreye yayılımı veteriner kontrol programlarıyla azaltılabilir.

Ancak aşılar serovar özgüllüğü taşıdığı için bölgesel epidemiyolojik verilere göre seçilmeli ve aşılama sıklığı buna göre belirlenmelidir (Adler & de la Peña Moctezuma, 2010).

Profilaktik Antibiyotik Kullanımı

Yüksek riskli bireylerde, örneğin, sel sonrası tahliye ekiplerinde, **doksisiklin 200 mg PO/hafta** şeklinde kemoprofilaksi uygulanabilir. Bu yaklaşım, bulaşma oranlarını anlamlı şekilde azaltmıştır. Ancak bu uygulamanın yaygın ve sürekli hale getirilmesi, antibiyotik direnci açısından dikkatli değerlendirilmelidir (Takafuji et al., 1984).

Türkiye'den Veriler ve Örnekler

Leptospiroz, Türkiye'de bildirim zorunlu bulaşıcı hastalıklar arasında yer almakla birlikte, **tanı güçlükleri, düşük klinik farkındalık** ve **bildirim eksiklikleri** nedeniyle gerçek insidansı tam olarak yansıtılmamaktadır. Çalışmalar, Türkiye'de leptospirozun **daha çok sporadik vakalar** şeklinde görüldüğünü ancak bazı bölgelerde endemik özellikler gösterebildiğini ortaya koymuştur (Ozdemir & Erol, 2002).

Seroprevalans Verileri

Kars ve Ardahan illerinde gerçekleştirilen bir çalışmada sığırların %33,63'ünde *Leptospira* spp. antikorlarına rastlanmıştır (ŞAHİN et al., 2002). Elazığ bölgesinde bu oran %2,03 olarak

saptanırken (ÇETİNKAYA et al., 1999), Doğu Anadolu Bölgesi genelinde yapılan başka bir araştırmada seroprevalansın %17,8 olduğu bildirilmiştir (DÖRTERLER et al., 1990). Ulusal düzeyde yürütülen daha geniş kapsamlı bir tarama çalışmasında ise Türkiye genelinde sığırlarda leptospirozise karşı seropozitiflik oranı %8,04 olarak rapor edilmiştir (Özdemir & Kaya, 2000).

Klinik Vaka Bildirimleri

Türkiye'de leptospiroz genellikle nonspesifik semptomlarla başvuran hastalarda tanı almadan atlanmakta ya da viral hepatit, sepsis veya menenjit gibi hastalıklarla karışmaktadır. Aydemir ve ark. tarafından Karadeniz Bölgesi'nde yürütülen çalışmada, leptospiroz tanısı alan 11 olgunun tamamı kırsal kökenliydi; hastaların %81.8'inde ateş, %54.5'inde bulantı-kusma, %27.2'sinde sarılık ve %27.2'sinde idrar yapamama tespit edildi. Ayrıca olguların %90.9'unda trombositopeni ve %72.7'sinde total bilirubin yüksekliği saptandı. En sık izole edilen serovar, *L. interrogans* serovar icterohemorrhagiae oldu (Aydemir, 2025). Benzer şekilde Turhan ve ark., ülkemizde bildirilen olgu sayısının az olduğunu, bunun nedeninin ise tanısız güçlükler ve hekim farkındalığı eksikliği olduğunu vurgulamıştır (Turhan & ARDIÇ, 2004).

Risk Grupları

Leptospiroz açısından Türkiye'de yüksek risk taşıyan meslek grupları arasında tarım ve hayvancılıkla uğraşan bireyler, mezbaha ve

hayvan pazarlarında çalışanlar, sel sonrası temizlik ekipleri, kanalizasyon işçileri, veteriner hekimler, ve doğa sporları ile ilgilenenler yer almaktadır. Aydemir ve ark., çalışmaya dahil edilen tüm hastaların kırsal bölgelerde yaşadığını ve hastaların önemli kısmının fındık toplama, bağcılık faaliyetleri veya hayvancılıkla uğraştığını belirtmiştir. Ayrıca bir hastada gölde balık avlama öyküsü de saptanmış, bu da eğlence amaçlı su teması ile bulaş olasılığını desteklemiştir (Aydemir, 2025). Turhan ve ark. ise leptospirozun özellikle sel sonrası bölgelerde artış gösterdiğini ve enfekte hayvanların idrarlarıyla kontamine suyla temasın en yaygın bulaş yolu olduğunu belirtmiştir (Turhan & ARDIÇ, 2004).

Bildirim ve İzlem Sorunları

Leptospiroz, Türkiye’de Bulaşıcı Hastalıklar Sürveyans ve Kontrol Sistemi (BHSKS) kapsamında izlenmekle birlikte, tanı testlerine erişim kısıtlılığı, klinik şüphenin düşük olması, MAT gibi testlerin sadece referans laboratuvarlarda uygulanabilirliği gibi nedenlerle vaka bildirimleri oldukça düşüktür. Turhan ve ark., özellikle kırsal alanlarda sağlık hizmetlerine erişimin kısıtlı oluşunun da bu eksik bildirimlere katkı sağladığını ifade etmiştir. Aydemir ve ark. ise tanı sürecinde kullanılan MAT testinin zorluklarına rağmen, özellikle ikincil MAT ile dört kat titre artışının veya ELISA IgM pozitifliğinin tanı açısından kritik olduğunu vurgulamıştır. Son yıllarda bazı üniversite hastanelerinde farkındalık artışı ve PCR gibi hızlı tanı testlerinin kullanımıyla vaka tespiti artsa da, halen sistematik ve yaygın

bir sürveyans eksikliği söz konusudur (Aydemir, 2025; Turhan & ARDIÇ, 2004).

Güncel Literatür ve Araştırmalar

Son yıllarda leptospiroz ile ilgili bilimsel çalışmalar, hem **tanı tekniklerinin gelişimi** hem de **hastalığın patogenezi, tedavi seçenekleri ve halk sağlığına etkileri** açısından önemli ilerlemeler sağlamıştır. Artan farkındalık, moleküler biyoloji teknolojilerinin yaygınlaşması ve küresel salgınlar sonrası daha güçlü sürveyans sistemlerinin kurulmasıyla birlikte leptospiroz, ihmal edilen hastalıklar grubundan daha görünür bir konuma geçmiştir (Verma et al., 2020).

Moleküler Tanı Yöntemlerinde Gelişmeler

Yeni nesil PCR teknikleri, özellikle **real-time PCR, LAMP (Loop-Mediated Isothermal Amplification)** ve **recombinase polymerase amplification (RPA)** gibi hızlı ve duyarlı moleküler tanı yöntemleriyle erken tanıda umut vadetmektedir. Bu testler, özellikle hastalığın erken döneminde (ilk 5–7 gün) leptospira DNA’sını doğrudan örneklerde saptayabilmektedir (Suwancharoen et al., 2016). Ayrıca, taşınabilir ve saha koşullarına uygun tanı kitlerinin geliştirilmesi, düşük kaynaklı bölgelerde uygulanabilirliği artırmıştır.

Genomik ve Proteomik Araştırmalar

Leptospira türlerinin tam genom dizilemeleri, özellikle patojenik ve saprofitik türler arasındaki farkların anlaşılmasını

sağlamıştır. **LipL32, LigA/B, OmpL1** gibi dış membran proteinlerine yönelik hedefli çalışmalar, hem tanıda hem de aşı geliştirme süreçlerinde öne çıkmaktadır (Fernandes et al., 2023). Genom düzeyinde yapılan filogenetik analizlerle yeni türlerin sınıflandırılması da kolaylaşmıştır.

Aşı Araştırmaları

Leptospiroz aşılarının geliştirilmesi, özellikle veteriner alanda daha fazla yol almışken, insan aşıları için çalışmalar devam etmektedir. Patojenik serovarlara karşı geniş çaplı koruma sağlayacak, rekombinant protein temelli veya DNA aşıları üzerinde yoğunlaşmıştır. Faz I ve II çalışmalarda umut verici sonuçlar elde edilmiştir, ancak **serovar çeşitliliği** ve bağışıklık süresinin kısalığı nedeniyle henüz yaygın bir insan aşısı kullanıma girmemiştir (Felix et al., 2020).

İklim Değişikliği ve Sürveyans

İklim değişikliği, kentleşme ve ekstrem hava olayları (örneğin: sel ve fırtına) leptospiroz vakalarında artışa neden olmaktadır. Bu doğrultuda Dünya Sağlık Örgütü ve diğer uluslararası platformlar, leptospiroz için erken uyarı sistemlerinin geliştirilmesi ve entegre sürveyans modellerinin oluşturulmasını önermektedir. Özellikle Güneydoğu Asya, Güney Amerika ve Afrika'da bu sistemler hayata geçirilmeye başlanmıştır (Schneider et al., 2017).

Sonuç ve Gelecek Perspektifi

Leptospiroz, klinik çeşitliliği, tanıdaki güçlükleriyle ve çevresel yayılım potansiyeli nedeniyle hem bireysel hem de toplumsal sağlık açısından dikkatle ele alınması gereken bir zoonozdur. Tarım ve hayvancılığın yaygın olduğu ülkelerde, iklim değişikliği ve altyapı eksiklikleriyle birleştiğinde, hastalığın önümüzdeki yıllarda daha sık görülmesi beklenmektedir (Bradley & Lockaby, 2023).

Hastalığın erken tanısı, etkin tedavi ile komplikasyonların ve mortalitenin azaltılmasında kritik öneme sahiptir. Ancak semptomların özgül olmaması, ayırıcı tanının genişliği ve tanı testlerine erişimin sınırlı olması, birçok vakanın tanı konulamadan atlanmasına neden olmaktadır. Bu nedenle sağlık çalışanlarının leptospiroz konusunda eğitilmesi ve şüphe düzeyinin artırılması gerekmektedir.

Halk sağlığı önlemleri açısından bakıldığında; **kemirgen kontrolü, çevresel hijyen, hayvan rezervuarlarının izlenmesi ve halk eğitimi** gibi klasik halk sağlığı uygulamalarının halen geçerliliğini koruduğu görülmektedir. Ayrıca afet sonrası acil durum planlarında leptospirozun da yer alması, yüksek riskli gruplara yönelik profilaktik uygulamaların yaygınlaştırılması önerilmektedir (Gamage et al., 2012).

Geleceğe dönük olarak, tanı alanında taşınabilir, ucuz ve hızlı moleküler testlerin sahada yaygınlaştırılması; tedaviye yönelik yeni antibiyotik protokollerinin oluşturulması; özellikle insanlarda kullanılabilecek **serovarlar arası çapraz koruma sağlayan aşuların**

geliştirilmesi, önemli araştırma alanlarıdır (Hernández-Rodríguez & Trujillo-Rojas, 2022). Ayrıca iklim temelli modellemeler ile leptospirozun yayılma eğilimlerinin öngörülmesi, risk altındaki bölgelerde erken uyarı sistemlerinin kurulmasına katkı sağlayacaktır.

Sonuç olarak, leptospirozun etkili yönetimi; **hastalık farkındalığı, güçlü sürveyans, multidisipliner yaklaşım ve sürdürülebilir halk sağlığı politikalarıyla** mümkün olacaktır. Türkiye’de yapılacak bölgesel epidemiyolojik çalışmalar, hem ulusal mücadele stratejilerine yön vermede hem de küresel literatüre katkı sağlamada önemli bir rol oynayacaktır.

KAYNAKÇA

- Adler, B., & de la Peña Moctezuma, A. (2010). Leptospira and leptospirosis. *Vet Microbiol*, *140*(3-4), 287-296.
<https://doi.org/10.1016/j.vetmic.2009.03.012>
- Adler, B., Lo, M., Seemann, T., & Murray, G. L. (2011). Pathogenesis of leptospirosis: the influence of genomics. *Vet Microbiol*, *153*(1-2), 73-81. <https://doi.org/10.1016/j.vetmic.2011.02.055>
- Ahmed, A., Engelberts, M. F., Boer, K. R., Ahmed, N., & Hartskeerl, R. A. (2009). Development and validation of a real-time PCR for detection of pathogenic leptospira species in clinical materials. *PLoS One*, *4*(9), e7093.
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0007093>
- Arean, V. M. (1962). The pathologic anatomy and pathogenesis of fatal human leptospirosis (Weil's disease). *Am J Pathol*, *40*(4), 393-423.
- Aydemir, E. (2025). Karadeniz Bölgesinde Endemik Bir Hastalık: Leptospiroz. *Mikrobiyol Bul*, *59*(1), 102-110.
- Aydemir, E. A., Özdemir Demirdelen, A. B., Günal, Ö., Taşkin, M. H., Türe, E., & Kiliç, S. S. (2025). [An Endemic Disease in the Black Sea Region: Leptospirosis]. *Mikrobiyol Bul*, *59*(1), 102-110. <https://doi.org/10.5578/mb.202501106> (Karadeniz Bölgesinde Endemik Bir Hastalık: Leptospiroz.)
- Baharom, M., Ahmad, N., Hod, R., Ja'afar, M. H., Arsad, F. S., Tangang, F., Ismail, R., Mohamed, N., Radi, M. F. M., & Osman, Y. (2024). Environmental and occupational factors

- associated with leptospirosis: a systematic review. *Heliyon*, 10(1).
- Basnyat, B., Maskey, A. P., Zimmerman, M. D., & Murdoch, D. R. (2005). Enteric (typhoid) fever in travelers. *Clin Infect Dis*, 41(10), 1467-1472. <https://doi.org/10.1086/497136>
- Bharti, A. R., Nally, J. E., Ricaldi, J. N., Matthias, M. A., Diaz, M. M., Lovett, M. A., Levett, P. N., Gilman, R. H., Willig, M. R., Gotuzzo, E., & Vinetz, J. M. (2003). Leptospirosis: a zoonotic disease of global importance. *Lancet Infect Dis*, 3(12), 757-771. [https://doi.org/10.1016/s1473-3099\(03\)00830-2](https://doi.org/10.1016/s1473-3099(03)00830-2)
- Bradley, E. A., & Lockaby, G. (2023). Leptospirosis and the Environment: A Review and Future Directions. *Pathogens*, 12(9). <https://doi.org/10.3390/pathogens12091167>
- Clement, J., Lameire, N., Keyaerts, E., Maes, P., & Van Ranst, M. (2003). Hantavirus infections in Europe. *Lancet Infect Dis*, 3(12), 752-753; discussion 753-754. [https://doi.org/10.1016/s1473-3099\(03\)00827-2](https://doi.org/10.1016/s1473-3099(03)00827-2)
- Costa, F., Hagan, J. E., Calcagno, J., Kane, M., Torgerson, P., Martinez-Silveira, M. S., Stein, C., Abela-Ridder, B., & Ko, A. I. (2015). Global Morbidity and Mortality of Leptospirosis: A Systematic Review. *PLoS Negl Trop Dis*, 9(9), e0003898. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0003898>
- ÇETİNKAYA, B., ERTAŞ, H. B., MUZ, A., ÖNGÖR, H., KALENDER, H., & ÖZDEMİR, V. (1999). Determination of seroprevalence of leptospirosis in cattle in Elazığ. *Turkish Journal of Veterinary & Animal Sciences*, 23(9), 633-640.

- Daher, E. F., Lima, R. S., Silva Júnior, G. B., Silva, E. C., Karbage, N. N., Kataoka, R. S., Carvalho Júnior, P. C., Magalhães, M. M., Mota, R. M., & Libório, A. B. (2010). Clinical presentation of leptospirosis: a retrospective study of 201 patients in a metropolitan city of Brazil. *Braz J Infect Dis*, *14*(1), 3-10.
- Dolhnikoff, M., Mauad, T., Bethlem, E. P., & Carvalho, C. R. (2007). Pathology and pathophysiology of pulmonary manifestations in leptospirosis. *Braz J Infect Dis*, *11*(1), 142-148. <https://doi.org/10.1590/s1413-86702007000100029>
- Dolhnikoff, M., Mauad, T., Bethlem, E. P., & Carvalho, C. R. R. (2007). Pathology and pathophysiology of pulmonary manifestations in leptospirosis. *Brazilian Journal of Infectious Diseases*, *11*, 142-148.
- DÖRTERLER, R., ÖZKAN, Ö., & HOŞTÜRK, F. (1990). Doğu Anadolu'nun Bazı İllerinde (Kars, Artvin, Gümüşhane, Erzurum) Sığır ve Koyunlarda Leptospirosis Vak'aları, Yayılışı ve Sero Tipleri Üzerine Araştırma.
- Ellis, W. A. (2015). Animal leptospirosis. *Curr Top Microbiol Immunol*, *387*, 99-137. https://doi.org/10.1007/978-3-662-45059-8_6
- Faine, S., Adler, B., Bolin, C., & Perolat, P. (1999). *Leptospira and Leptospirosis*, 2nd edn MediSci. Melbourne, Australia. [Google Scholar].
- Felix, C. R., Siedler, B. S., Barbosa, L. N., Timm, G. R., McFadden, J., & McBride, A. J. A. (2020). An overview of human leptospirosis vaccine design and future perspectives. *Expert*

Opin Drug Discov, 15(2), 179-188.

<https://doi.org/10.1080/17460441.2020.1694508>

Fernandes, L. G. V., Teixeira, A. F., & Nascimento, A. (2023). Evaluation of *Leptospira interrogans* knockdown mutants for LipL32, LipL41, LipL21, and OmpL1 proteins. *Front Microbiol*, 14, 1199660.

<https://doi.org/10.3389/fmicb.2023.1199660>

Forbes, A., Zochowski, W., Dubrey, S., & Sivaprakasam, V. (2012). Leptospirosis and Weil's disease in the UK. *QJM: An International Journal of Medicine*, 105(12), 1151-1162.

Gamage, C. D., Tamashiro, H., Ohnishi, M., & Koizumi, N. (2012). Epidemiology, surveillance and laboratory diagnosis of leptospirosis in the WHO South-East Asia region. *Zoonosis*, 213, 226.

Ganoza, C. A., Matthias, M. A., Saito, M., Cespedes, M., Gotuzzo, E., & Vinetz, J. M. (2010). Asymptomatic renal colonization of humans in the peruvian Amazon by *Leptospira*. *PLoS neglected tropical diseases*, 4(2), e612.

Gökmen, T. G., Soyal, A., Kalayci, Y., Önlén, C., & Köksal, F. (2016). COMPARISON OF 16S rRNA-PCR-RFLP, LipL32-PCR AND OmpL1-PCR METHODS IN THE DIAGNOSIS OF LEPTOSPIROSIS. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo*, 58, 64.

<https://doi.org/10.1590/s1678-9946201658064>

Haake, D. A., & Levett, P. N. (2015). Leptospirosis in humans. *Curr Top Microbiol Immunol*, 387, 65-97.

https://doi.org/10.1007/978-3-662-45059-8_5

- Haake, D. A., & Zückert, W. R. (2015). The leptospiral outer membrane. *Curr Top Microbiol Immunol*, 387, 187-221. https://doi.org/10.1007/978-3-662-45059-8_8
- Hernández-Rodríguez, P., & Trujillo-Rojas, B. (2022). One health: a comprehensive approach to improve prevention and control strategies in Leptospirosis. *Revista de Ciências Agroveterinárias*, 21(1), 71-78.
- İnci, A., Doğanay, M., Özdarendeli, A., Düzlü, Ö., & Yıldırım, A. (2018). Overview of zoonotic diseases in Turkey: The one health concept and future threats. *Türkiye Parazitoloji Dergisi*, 42(1), 39.
- Ko, A. I., Galvão Reis, M., Ribeiro Dourado, C. M., Johnson, W. D., Jr., & Riley, L. W. (1999). Urban epidemic of severe leptospirosis in Brazil. Salvador Leptospirosis Study Group. *Lancet*, 354(9181), 820-825. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(99\)80012-9](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(99)80012-9)
- Ko, A. I., Goarant, C., & Picardeau, M. (2009). Leptospira: the dawn of the molecular genetics era for an emerging zoonotic pathogen. *Nat Rev Microbiol*, 7(10), 736-747. <https://doi.org/10.1038/nrmicro2208>
- Langston, C. E., & Heuter, K. J. (2003). Leptospirosis: A re-emerging zoonotic disease. *Veterinary Clinics: Small Animal Practice*, 33(4), 791-807.
- Lau, C. L., Smythe, L. D., Craig, S. B., & Weinstein, P. (2010). Climate change, flooding, urbanisation and leptospirosis: fuelling the

- fire? *Trans R Soc Trop Med Hyg*, 104(10), 631-638.
<https://doi.org/10.1016/j.trstmh.2010.07.002>
- Levett, P. N. (2001). Leptospirosis. *Clin Microbiol Rev*, 14(2), 296-326.
<https://doi.org/10.1128/cmr.14.2.296-326.2001>
- Levett, P. N. (2004). Leptospirosis: a forgotten zoonosis? *Clinical and Applied Immunology Reviews*, 4(6), 435-448.
- Levett, P. N. (2015). Systematics of leptospiraceae. *Curr Top Microbiol Immunol*, 387, 11-20. https://doi.org/10.1007/978-3-662-45059-8_2
- Ozdemir, V., & Erol, E. (2002). Leptospirosis in Turkey. *The Veterinary Record*, 150(8), 248-249.
- Özdemir, V., & Kaya, K. (2000). Türkiye Genelinde Sığır Leptospira Setoriplerinin Dağılımının Saptanması ve Leptospirozis'e Karşı Bir Aşısı Denemesi Üzerine Çalışmalar. *Etlik Veteriner Mikrobiyoloji Dergisi*, 11(1-2), 11-22.
- Panaphut, T., Domrongkitchaiporn, S., Vibhagool, A., Thinkamrop, B., & SUSAENGRAT, W. (2003). Ceftriaxone compared with sodium penicillin G for treatment of severe leptospirosis. *Clin Infect Dis*, 36(12), 1507-1513. <https://doi.org/10.1086/375226>
- Panicker, J., Mammachan, R., & Jayakumar, R. (2001). Primary neuroleptospirosis. *Postgraduate medical journal*, 77(911), 589-590.
- Panicker, J. N., Mammachan, R., & Jayakumar, R. V. (2001). Primary neuroleptospirosis. *Postgrad Med J*, 77(911), 589-590.
<https://doi.org/10.1136/pmj.77.911.589>

- Schneider, M. C., Jancloes, M., Buss, D. F., Aldighieri, S., Bertherat, E., Najera, P., Galan, D. I., Durski, K., & Espinal, M. A. (2013). Leptospirosis: a silent epidemic disease. *Int J Environ Res Public Health*, *10*(12), 7229-7234.
<https://doi.org/10.3390/ijerph10127229>
- Schneider, M. C., Leonel, D. G., Hamrick, P. N., de Caldas, E. P., Velásquez, R. T., Mendigaña Paez, F. A., González Arrebato, J. C., Gerger, A., Maria Pereira, M., & Aldighieri, S. (2017). Leptospirosis in Latin America: exploring the first set of regional data. *Rev Panam Salud Publica*, *41*, e81.
<https://doi.org/10.26633/rpsp.2017.81>
- Suwancharoen, D., Sittiwicheanwong, B., & Wiratsudakul, A. (2016). Evaluation of loop-mediated isothermal amplification method (LAMP) for pathogenic *Leptospira* spp. detection with leptospire isolation and real-time PCR. *J Vet Med Sci*, *78*(8), 1299-1302. <https://doi.org/10.1292/jvms.15-0702>
- Swarath, S., Maharaj, N., Seecheran, R., Seecheran, V., Kawall, J., Giddings, S., & Seecheran, N. A. (2023). Leptospirosis-Induced Myocarditis and Arrhythmias. *J Investig Med High Impact Case Rep*, *11*, 23247096231179450.
<https://doi.org/10.1177/23247096231179450>
- ŞAHİN, M., AYDIN, F., ÖZDEMİR, V., GENÇ, O., & GÜLER, M. (2002). Serological survey of bovine leptospirosis in Kars and Ardahan provinces. *Turkish Journal of Veterinary & Animal Sciences*, *26*(1), 17-25.

- Takafuji, E. T., Kirkpatrick, J. W., Miller, R. N., Karwacki, J. J., Kelley, P. W., Gray, M. R., McNeill, K. M., Timboe, H. L., Kane, R. E., & Sanchez, J. L. (1984). An efficacy trial of doxycycline chemoprophylaxis against leptospirosis. *N Engl J Med*, *310*(8), 497-500. <https://doi.org/10.1056/nejm198402233100805>
- Tangkanakul, W., Smits, H., Jatanasen, S., & Ashford, D. (2005). Leptospirosis: an emerging health problem in Thailand. *Southeast Asian Journal of Tropical Medicine & Public Health*, *36*(2), 281-288.
- Torgerson, P. R., Hagan, J. E., Costa, F., Calcagno, J., Kane, M., Martinez-Silveira, M. S., Goris, M. G., Stein, C., Ko, A. I., & Abela-Ridder, B. (2015). Global Burden of Leptospirosis: Estimated in Terms of Disability Adjusted Life Years. *PLoS Negl Trop Dis*, *9*(10), e0004122. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0004122>
- Trivedi, S. V., Chavda, R. K., Wadia, P. Z., Sheth, V., Bhagade, P. N., Trivedi, S. P., Clerk, A. M., & Mevawala, D. M. (2001). The role of glucocorticoid pulse therapy in pulmonary involvement in leptospirosis. *J Assoc Physicians India*, *49*, 901-903.
- Turhan, V., & ARDIÇ, N. (2004). Leptospiroz. *Turkiye Klinikleri Journal of Microbiology Infection*, *3*(3), 107-115.
- Turmel, J. M., Olive, C., Bigeard, B., Abel, S., Banydeen, R., Daoud, L., Fayolle, P. M., & Cabié, A. (2022). Case Report: Pulmonary Leptospirosis Misdiagnosed as COVID-19. *Am J Trop Med Hyg*, *107*(1), 97-99. <https://doi.org/10.4269/ajtmh.21-1102>

- Verma, V., Goyal, M., Kala, D., Gupta, S., Kumar, D., & Kaushal, A. (2020). Recent advances in the diagnosis of leptospirosis. *Front Biosci (Landmark Ed)*, 25(9), 1655-1681.
<https://doi.org/10.2741/4872>
- Victoriano, A. F., Smythe, L. D., Gloriani-Barzaga, N., Cavinta, L. L., Kasai, T., Limpakarnjanarat, K., Ong, B. L., Gongal, G., Hall, J., Coulombe, C. A., Yanagihara, Y., Yoshida, S., & Adler, B. (2009). Leptospirosis in the Asia Pacific region. *BMC Infect Dis*, 9, 147. <https://doi.org/10.1186/1471-2334-9-147>
- Vieira, A., Barros, M. S., Valente, C., Trindade, L., Faria, M. J., & Freitas, F. (1999). [Human leptospirosis. A short review concerning a caseload]. *Acta Med Port*, 12(12), 331-340. (Leptospirose humana. Breves considerações a propósito de uma casuística.)
- Visith, S., & Kearkiat, P. (2005). Nephropathy in leptospirosis. *J Postgrad Med*, 51(3), 184-188.
- WHO, H. L. (2003). Guidance for Diagnosis, Surveillance and Control. *World Health Organization, Malta*.

BÖLÜM 3

TULAREMİ

Uzm. Dr. Nurten Nur AYDIN

GİRİŞ

Tularemia, aerobik gram-negatif bir bakteri olan *Francisella tularensis*'in neden olduğu zoonotik bir enfeksiyondur. İnsanlarda enfeksiyon, enfekte hayvanlarla veya omurgasız vektörlerle temas sonrasında ortaya çıkmaktadır. Tularemi, “Francis hastalığı, Ohara hastalığı, tavşan ateş-vebası, at sineği ateşi, Sibirya ülseri ve avcı hastalığı” gibi değişik isimlerle anılmaktadır (Auwaerter PG ve Penn RL, 2020).

Francisella enfeksiyonunun klinik belirtileri, kısmen enfekte eden suşun virülansına, giriş kapısına, inokuluma ve konağın bağışıklık durumuna bağlı olarak asemptomatik hastalıktan septik şoka ve ölüme kadar değişkenlik gösterebilir (Auwaerter PG ve Penn RL, 2020). Ülkemizde son yıllarda hastalığın daha önce görüldüğü Trakya, Marmara ve Batı Karadeniz Bölgelerinin dışında birçok bölgede su kaynaklı küçük salgınların görülmesi tulareminin önemli bir halk sağlığı sorunu haline gelmesine sebep olmuştur.

Epidemiyoloji

Tularemi, özellikle Kuzey Amerika ve Avrupa'nın yanı sıra Asya ve Orta Doğu'nun birçok yerinde genellikle sporadik olgular şeklinde

görülmekte birlikte, zaman zaman epidemiler de yapmaktadır. Avustralya, İngiltere, Güney Amerika ve Afrika ülkelerinde çok nadir görülür (Mohamed SE, 2012, Njeru J vd., 2017, Ramos JM vd., 2019).

Ülkemizde ilk tularemi olgusu 1936 yılında Trakya Bölgesinde görülmüştür olup sonraki yıllarda farklı bölgelerden sporadik vakalar ve küçük salgınlar bildirilmektedir (Gürcan Ş, 2014, Gotschlich E ve Berkin T, 1938).

Daha çok kırsal alanda yaşayanların hastalığı olarak görülmele birlikte, nadiren şehirlerde yaşayanlarda da rastlanmaktadır. Tularemi, birçok ülkede ilkbahar sonunda ve yaz aylarında sık görülürken, Türkiye’de sonbahar ve kış aylarında daha sık görülmektedir (Penn RL, 2015, Gürcan Ş, 2014).

Ülkemizdeki görülen tularemidde fatal seyir görülmemekle birlikte büyük çoğunluğu orofarengeal formda olup etkenin *F. Tularensis supp. holartica* olduğu kanıtlanmıştır (Gurcan S, 2008).

Türkiye’de 2005 yılına kadar bildirim zorunlu hastalıklar listesinde yer almayan tularemi; farklı bölgelerden artan vakaların bildirilmesi nedeniyle “Bulaşıcı Hastalıkların İhbarı ve Bildirim Sistemi Standart Tanı, Sürveyans ve Laboratuvar Rehberi”nde C grubu hastalıklar listesine alınmıştır. Böylece tularemi için standart vaka tanımı, tanı için laboratuvar kriterleri, örnek alma ve gönderme kuralları belirlenmiştir. Bildirimi zorunlu hastalıklar listesinde yer almasıyla vakalar ve salgınlar hakkında epidemiyolojik verilerin toplanabilmesi mümkün olmuştur.

İnsanlara farklı yollardan bulaş olabilmektedir. Deriden bulaş özellikle avcı, kasap, veteriner gibi meslek gruplarında enfekte hayvan derisine ve etlerine temas ile olmaktadır. Enfekte hayvan ile temas sonucu oluşan hastalar daha çok kış aylarında görülür. Deriden bulaş keneler, sivrisinekler gibi artropod ısırması ile olup daha çok hastalar bahar aylarında ve yaz aylarında görülmektedir. Hasta kemiricilerin kirlettiği sular ile temas ile veya suların içilmesi ile enfeksiyon meydana gelebilir. Bu yolla oluşan epidemiler sonbahar kış aylarında görülür. Bakterinin konjonktival bulaşı, enfekte aerosol veya tozların solunması ile de bulaş olabilmektedir (Topçu WA, 2008).

Mikrobiyoloji

Francisella tularensis, aerobik, hareketsiz, sporsuz Gram negatif bir kokobasildir. Francisella cinsi potansiyel insan patojenleri olan *F. tularensis*, *F. philomiragia*, *F. hispaniense* ve *F. opportunistica*'yı içerir. *F. tularensis* türünün dört farklı alt türü bulunmaktadır. Bunlardan Tip A *F. tularensis spp. tularensis* yüksek virülansa sahiptir ve ciddi hastalığa neden olmaktadır. Başlıca bulaş yolu kene ve tavşanlara temas ile olmakla birlikte sivrisinek, tatarcık ve böceklerin vektörlüğü yolu ile de bulaş olabilmektedir (Zellner B ve Huntley JF, 2019, Seiwald S vd., 2020). Tip B *F. tularensis spp. palaerctica* daha az virülandır. Su ve kontamine besinler ile bulaşmaktadır (Ebani VV vd., 2019). *F. tularensis spp. mediaasiatica* sadece Orta Asya'da tespit edilmiş olup nadiren insan ve hayvanlarda

hastalığa neden olmaktadır. İnsanlarda nadir olarak hastalık yapan *F. tularensis spp. novicida* ise az sayıda vaka ile Kuzey Amerika'da bildirilmiştir (Kazemzadeh K vd., 2021). Ülkemizde virülansı daha düşük olan *F. tularensis spp. holarctica* sonucu gelişen enfeksiyonlar daha sık görülmekte ve son yıllarda yaşanan salgınların kaynağı olarak enfekte sular bildirilmektedir (Kutlu M, 2021). Kene ile temas neticesinde görülen bulaşlar nadiren bildirilmiştir (Uzun MÖ vd., 2015).

Patogenez

Bakterinin virülans faktörleri tam olarak aydınlatılmamış olup, ekzotoksin üretmez. Kapsülü, insan serumunun bakterisidal etkisinden korunmasına yardımcı olur. Ayrıca, intraselüler bir parazit gibi davranarak makrofajlar içinde uzun süre hayatta kalabilir ve granüloamatöz enfeksiyonlara neden olabilir.

Patojen, konak organizmaya genellikle deri ve mukozal yüzeyler aracılığıyla giriş yapar. Oldukça yüksek bir virülansa sahip olup, enfeksiyon oluşturabilmesi için deri veya solunum yolu ile yalnızca birkaç ila 50 bakteri alınması yeterlidir. Eğer deri yoluyla bulaş gerçekleşirse, giriş bölgesinde enfeksiyonun başlangıcından itibaren üç ila beş gün içinde önce papül, ardından ülser gelişimi gözlenir. Bakteri, enfeksiyonun ilerleyen evrelerinde lenfatik sistem aracılığıyla bölgesel lenf nodlarına taşınır. Bu lenf nodlarında başlangıçta nekrotik değişimler meydana gelir ve zamanla süpüratif süreçler gelişebilir.

Bakteri, ilerleyen aşamalarda bakteriyemiye neden olarak sistemik yayılım gösterebilir. Özellikle retiküloendotelial sisteme ait organlarda granülom oluşumuna yol açar. Oluşan granülomlar, histolojik olarak tüberküloz granülomlarına benzerlik gösterebilir (Penn RL, 2015). Enfeksiyon sürecinde, bakterinin çoğalmasına bağlı olarak konak bağışıklık sistemi TNF-alfa, interlökin-12 ve interferon-gamma gibi proinflamatuvar sitokinlerin salınımını tetikler. Bu sitokinlerin etkisiyle nötrofiller ve makrofajlar hızla enfekte bölgeye göç ederek erken evre konak savunmasını sağlar. Takip eden süreçte, kazanılmış bağışıklık yanıtı devreye girer ve T lenfositlerin aktivasyonu ile hücresel bağışıklık daha belirgin hale gelir (Ellis J, 2002). Bu patojenin enfeksiyon mekanizmaları ve bağışıklık sisteminin yanıtı, immünolojik hedeflerin belirlenmesi açısından önemlidir ve hastalığın patogenezinin anlaşılmasına katkı sağlar.

Hastalığın ikinci haftasından itibaren gelişen antikolar, enfeksiyona karşı belirgin bir koruyuculuk sağlamaz. Bununla birlikte, bu antikoların seviyesi hastalığın ikinci ayında en yüksek düzeye ulaşır ve düşük titrelerde olmakla birlikte 10 yıldan daha uzun bir süre kanda tespit edilebilir. Enfeksiyon sonrası bağışıklık yanıtı ağırlıklı olarak hücresel bağışıklık mekanizmalarına dayanır ve bu bağışıklık yanıtı genellikle uzun süreli, hatta bazı bireylerde ömür boyu sürebilir. Bu durum, patojenin hücre içi yerleşim göstermesi ve bağışıklık sisteminin özellikle T hücre aracılı yanıtlarla enfeksiyona karşı koruma sağlamasından kaynaklanmaktadır. Hücresel bağışıklığın uzun süreli

devam etmesi, tekrar eden enfeksiyonlara karşı vücudun daha hızlı ve etkili bir bağışıklık yanıtı oluşturmaya olanak tanıyabilir.

Klinik

Tularemi, asemptomatik veya hafif seyreden klinik tablolardan başlayarak, şiddetli sepsis ve hatta ölümlü sonuçlanabilen geniş bir klinik yelpazeye sahip bir enfeksiyondur. Hastalığın kuluçka süresi genellikle 3 ila 5 gün olmakla birlikte, bazı vakalarda 1 ile 21 gün arasında değişebilir. İnkübasyon süresinin ardından hastalarda ateş, terleme, boğaz ağrısı, genel halsizlik, iştahsızlık, miyalji (kas ağrısı) ve baş ağrısı gibi nonspesifik semptomlar ortaya çıkar. Klinik seyir, enfeksiyonun lokalizasyonuna bağlı olarak farklılık gösterebilir. Tedavi uygulanmadığında, bu semptomlar haftalarca sürebilir ve bazı olgularda ateş 30 gün veya daha uzun süre devam edebilir. Ayrıca, tularemi hastalarının yaklaşık yarısında rölatif bradikardi geliştiği bildirilmiştir.

Hastalığın klinik bulguları, bakterinin konağa giriş yolu, mikroorganizmanın virülans derecesi, inokülasyon dozajı ve konağın immünojenik durumu gibi faktörlere bağlı olarak değişiklik gösterir. Bu değişkenlere bağlı olarak tularemi, başlıca altı klinik formda sınıflandırılmaktadır: **orofarengeal tularemi**, genellikle kontamine su veya gıda tüketimi sonrası ortaya çıkan ve farenjit benzeri bulgulara yol açan bir formdur; **ülseroglandüler tularemi**, deri yoluyla bulaş sonrası gelişen ve karakteristik ülseratif lezyonlarla seyreden en sık görülen

linik formdur; **glandüler tularemi**, ülser oluşmaksızın yalnızca lenf nodlarının tutulumu ile karakterizedir; **oküloglandüler tularemi**, konjonktival inokülasyon sonrası gözde inflamasyon ve preauriküler lenfadenopati ile ortaya çıkar; **tifoid tularemi**, spesifik olmayan sistemik belirtilerle seyreden, yüksek ateş ve septik tabloya yol açabilen bir formdur; ve **pnömonik tularemi**, bakterinin inhalasyon yoluyla alınması sonucunda gelişen ve ciddi solunumsal komplikasyonlara neden olabilen bir formdur (Evans ME vd., 1985). Bu klinik varyasyonlar, hastalığın tanısının gecikmesine neden olabileceğinden, özellikle endemik bölgelerde tularemiye yönelik klinik farkındalığın artırılması önemlidir. Tanı sürecinde hastanın epidemiyolojik öyküsü, klinik bulgular ve laboratuvar testleri birlikte değerlendirilmelidir.

Klinik sendromlar

Ülseroglandüler Tularemi

Ülseroglandüler tularemi, cilt lezyonu ve buna eşlik eden lenfadenopati ile karakterize olup, hastalığın en yaygın ve tanınması en kolay klinik formudur (Auwaerter PG vd., 2020, Evans ME vd., 1985, Plymoth M vd., 2024). Örneğin, 2006-2021 yılları arasında Amerika Birleşik Devletleri Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezleri'ne (CDC) bildirilen 1163 tularemi vakasının analizinde, ülseroglandüler formun %42 oranında görüldüğü ve en sık rastlanan klinik tablo olduğu belirlenmiştir (Wu HJ vd., 2024). Benzer şekilde, 2000-2007 yılları arasında Missouri'de bildirilen 190 tularemi vakasının retrospektif bir

incelemesi, yetişkinlerde en yaygın klinik formun ülseroglandüler hastalık olduğunu, ancak çocuklarda glandüler formdan sonra ikinci sırada yer aldığını ortaya koymuştur (CDC, 2009). Ayrıca, 2008-2017 yılları arasında Fransa'da tanımlanan 177 tularemi vakasının değerlendirilmesi sonucunda da ülseroglandüler formun en sık gözlenen klinik tablo olduğu belirlenmiştir. Bu vakaların tamamında etken, *Francisella tularensis* alt türü *holarctica* olarak tespit edilmiştir (Darmon-Curti A vd., 2020).

Ülseroglandüler tularemiye sahip hastalar, genellikle yakın geçmişte hayvanlarla temas ettiklerini veya potansiyel böcek vektörlerine, özellikle kenelere, maruz kaldıklarını bildirirler. Derideki inokülasyon yerinde birkaç gün içinde kırmızı ağrılı papül oluşur ve takiplerinde kenarları kalkık, düzensiz, ağrılı koyu kabuklu ülser dönüşür. Lezyon bu görünümü ile deri şarbonuna benzemektedir. Hastalarda ısırık yerinde tek bir eritematöz ülseratif lezyon ile birlikte tipik olarak ateşte görülür. Hayvan teması sonrası ellerde ve kollarda ülserler daha yaygın görülürken, kene maruziyetine bağlı olarak baş, boyun, gövde, perine ve bacaklarda ülserler daha sık görülür. Bazen birden fazla cilt lezyonu da mevcut olabilir (Evans ME, 1985).

Etkilenen hastalarda, cilt lezyonunun ortaya çıkmasından önce, aynı anda veya kısa bir süre sonra görülebilen, hassas bölgesel lenfadenopati de bulunur. Servikal veya oksipital lenf nodları içeren adenopati, çocuklarda yetişkinlerden daha sık görülür ve bu durumla ilişkili ülserler, kafa derisinde gizli kalabilir (Kossadoun RF, 2025). Lenf nodlarının üzerindeki deri genellikle eritemli olabilir; bu, daha az

virölanslı *F. tularensis spp holarctica* nedeniyle enfeksiyon geçiren 215 İsveçli hastada %19 oranında gözlemlenmiştir (Eliasson H ve Bäck E, 2007). Ayrıca, bazı tularemi hastalarında "sporotrikoid" bir form, yani drenaj lenfatikleri boyunca deri altı nodüller de tanımlanmıştır (Smego RA, 1999). Ancak açık lenfanjit genellikle gözlenmez; bu durum, cilt ülserinin bakteriyel süperenfeksiyonunun nadir görülen bir komplikasyonu olabileceğini düşündürmelidir.

Etkilenen lenf nodlarının süpürasyonu, genellikle antibiyotik tedavisine rağmen görülebilen, nispeten yaygın bir komplikasyondur ve özellikle tanı tedavi geciken olan hastalarda ortaya çıkabilir. Missouri'de yapılan bir tularemi vakası incelemesinde, lenfadenopatisi olan 81 hastadan 15'inde (%19) süpürasyon ve drenaj görülmüştür (Weber IB vd., 2012). Süpüre olan ve fluktuasyon gösteren nodlarına cerrahi müdahale veya iğne ile aspirasyon gerekebilir.

Ülkemizde de kene ile bulaşan ülseroglandüler tularemi vakaları görülmektedir. Hastalık üç dört hafta veya daha uzun süre devam edebilir (Yeşilyurt M vd., 2011).

Glandüler Tularemi

Glandüler tularemi, belirgin bir cilt lezyonu olmadan, tek veya birden fazla lenf nodunun bulunduğu hassas bölgesel lenfadenopatiyi tanımlar. Bu, tulareminin nispeten yaygın bir klinik formudur. 2006-2021 yılları arasında Amerika Birleşik Devletleri Hastalık Kontrol ve

Önleme Merkezleri'ne (CDC) bildirilen 1163 tularemi vakası arasında, glandüler hastalık %16 oranında ikinci en yaygın form olarak rapor edilmiştir (Wu HJ vd., 2024).

Glandüler hastalık, ülseroglandüler form ile aynı bulaş mekanizmasına sahip olup, ilişkili lenfadenopati klinik özellikleri açısından benzerlik gösterir. Bununla birlikte, glandüler hastalıkta, özellikle inokulasyon bölgesinde belirgin bir cilt lezyonu bulunmaz. Glandüler hastalıkta hastalığın ileri evrelerinde komplikasyon olarak lenf nodlarında süpürasyon görülebilir. Hastalarda bulgular tedavi edilmediğinde uzun süre devam eder.

Oküloglandüler Tularemi

Oküloglandüler tularemi, gözü etkileyen bir enfeksiyon olup, tüm tularemi vakalarının %0-%5'ini oluşturur (Penn RL, 2015). Bu enfeksiyon, *Francisella tularensis* bakterisinin konjonktivaya ulaşmasıyla gelişir ve genellikle enfekte materyalin doğrudan göze sıçraması veya kontamine parmaklarla gözlerin ovuşturulması ile bulaşır. Hastalarda göz semptomları genellikle tek taraflı olup, ağrı, fotofobi ve artmış lakrimasyon ile karakterizedir. Göz muayenesinde konjonktival eritem, ödem ve damar tıkanıklığı sık görülen bulgulardır. Bazı hastalarda konjonktivada pürülan akıntı, periorbital bölgede eritem gelişebilir (Eren G vd., 2014). Lenfatik yayılım sonucunda preauriküler, postauriküler, servikal ve submandibular bölgelerde hassas bölgesel lenfadenopati ortaya çıkabilir.

Pnömonik Tularemi

Pnömonik tularemi, akciğerlerin primer olarak etkilendiği klinik bir form olup, genellikle erişkinlerde daha sık görülmekle birlikte tüm yaş gruplarını etkileyebilir.

Pnömonik hastalığa neden olan *Francisella tularensis* alt türleri arasında belirgin klinik farklılıklar gözlemlenmektedir. Kuzey Amerika'da yaygın olarak görülen *F. tularensis spp tularensis* (Tip A), genellikle daha şiddetli bir pnömonik tabloya yol açmaktadır. Buna karşın, dünya genelinde daha yaygın olan *F. tularensis spp holarctica* (Tip B) genellikle daha hafif seyretmekle birlikte, özellikle bağışıklık sistemi baskılanmış bireylerde ciddi pnömoniye neden olabilmektedir (Thomas LD ve Schaffner W, 2010, Väyrynen SA vd., 2017, Su TY vd., 2017).

Hastalık bakterinin inhalasyonu sonrası veya tifoidal, ülseroglandüler tularemi hastalarında hematojen yayılım sonrası gelişebilir (Scofield RH vd., 1992). Başlangıçtaki ateş, baş ağrısı, halsizlik, miyalji, mide bulantısı ve iştahsızlık gibi nonspesifik semptomların ardından göğüs ağrısı, balgam, öksürük ve nadiren hemoptizi görülür.

Grafi incelemelerinde, pnömonik tularemiye bağlı olarak hiler lenfadenopati, yaygın veya fokal yamalı infiltrasyonlar, lobar konsolidasyon, kaviter lezyonlar ve plevral efüzyon gibi bulgular

saptanabilir. Bununla birlikte, özellikle hiler lenfadenopati ve atipik pnömoni görünümü, hastalığın en belirgin radyolojik özellikleri arasında yer almaktadır.

Tifoidal Tularemi

Tifoidal tularemi, belirgin bölgesel lenfadenopati veya hastalığın diğer karakteristik formlarına özgü lokalize belirtiler olmaksızın seyreden sistemik ateşli bir hastalıktır. Bu form, bazı bölgelerde yaygın bir olarak gözlemlenmektedir. 2006-2021 yılları arasında yapılan bir çalışmada 1163 tularemi vakasının %13'ünü oluşturarak dördüncü en sık görülen form olarak rapor edilmiştir (Wu HJ vd., 2024). Ancak, 2009-2013 yılları arasında Arkansas'ta bildirilen tularemi vakaları arasında en yaygın klinik form olup, özellikle ileri yaş grubundaki hastalarda daha sık görülmüştür (Lester R vd., 2017).

Tifo formu, *Francisella tularensis*'in vücuda giriş yolundan bağımsız olarak gelişebilir, ancak hastalığın başlangıcında enfeksiyon kaynağı genellikle belirlenemez. Etkilenen bireylerin çoğunda altta kronik hastalıklar bulunur ve immun yetmezlik bulunur. Klinik tablo, akut sepsis tablosundan subakut veya kronik seyirli ateşli hastalığa kadar geniş bir yelpazede değişebilir. Başlıca semptomlar arasında ateş, titreme, iştahsızlık, baş ağrısı, miyalji, boğaz ağrısı, karın ağrısı ve ishal yer alır. Bazı olgularda lokalize belirtiler de eşlik edebilir. Özellikle karın ağrısının ön planda olduğu vakalarda, enfeksiyonun gastrointestinal yoldan alınmış olabileceği düşünülerek bu tablo

“abdominal tularemi” olarak adlandırılmıştır. Bu vakalarda mezenterik lenfadenopati saptanabilir. Hastalık süresi uzadıkça hepatosplenomegali gelişimi gözlemlenebilir. Hematojen yayılım sonucu pulmoner tutulum da gelişebilir ve bazı serilerde bu oran %45’e kadar çıkmaktadır. Ancak, bu hastaların bir kısmında, başlangıçta fark edilmeyen subklinik pnömoni olgularının da yer aldığı düşünülmektedir (Auwaerter PG ve Penn RL, 2020).

Şiddetli tifoidal tularemi vakalarında, laboratuvar bulguları genellikle metabolik ve organ disfonksiyonuna gösteren yüksek kreatin fosfokinaz (CPK) seviyeleri, miyoglobüri, hiponatremi ve böbrek yetmezliği gibi bulgular saptanabilir. Bu nedenle, ağır olgularda erken tanı ve destekleyici tedavi büyük önem taşımaktadır.

Orofaringeal Tularemi

Orofaringeal tularemi, ağız ve boğaz mukozasını etkileyen bir enfeksiyon olup, dünya genelinde özellikle belirli çevresel koşullarda daha yüksek oranda görülmektedir. Kuyu suyu tüketiminin yaygın olduğu bölgelerde, savaş ve doğal afetler gibi hijyenin bozulduğu durumlarda salgınlara neden olabilmektedir (Meric M vd., 2008).

Hastalık genellikle kontamine gıda veya suyun tüketilmesi yoluyla gelişen orofaringeal enfeksiyon sonucu ortaya çıkar. Bunun yanı sıra, enfekte damlacıklara oral maruziyet ya da kontamine ellerin ağıza teması ile de bulaşabilir. Özellikle kenelerin ezilmesi veya enfekte

hayvanlarla temas sonrası ellerin kontaminasyonu, dolaylı bulaş yolları arasında yer almaktadır.

Klinik olarak, orofaringeal tularemi yüksek ateş, şiddetli boğaz ağrısı ve servikal bölgedeki lenf nodlarının belirgin şekilde büyümesi ile karakterizedir (Ulu Kilic A vd., 2013). Muayene sırasında eksüdatif farenjit ve tonsillit sıklıkla saptanırken, servikal lenfadenopati ve bazı olgularda farinks veya tonsillerde ülseratif lezyonlar gözlemlenebilir. Ayrıca, pre-parotis ve retrofaringeal lenf nodlarında büyüme ve hassasiyet görülebilir. Nadir durumlarda, difteri ile karışabilecek psödomembranöz bir faringeal zar oluşumu da gözlemlenebilir (Dienst FT, 1963). Bu klinik tablo, yanlış tanı ihtimalini artırabileceğinden, kesin tanının konulabilmesi için bakteriyolojik ve serolojik testlerle desteklenmesi önemlidir.

Tularemi Seyrinde Görülebilen Deri Lezyonları

Sekonder deri lezyonları, tulareminin tüm klinik formlarında yaygın olarak gözlemlenmekte olup bazı vaka serilerinde bu oran %50'ye kadar çıkabilmektedir (Eliasson H ve Bäck E, 2007, Plymoth M vd., 2024, Polat M vd., 2018). Ancak, bu deri bulguları sıklıkla yanlış teşhis edilmekte veya gözden kaçırılmaktadır. Bu sekonder döküntüler genellikle makülopapüler, vezikülopapüler, eritema multiforme, eritema nodozum ya da ürtiker şeklinde ortaya çıkmaktadır. Klinik olarak, suçiçeği veya ilaç reaksiyonlarına bağlı döküntülerle karıştırılabilmektedir (Jounio U vd., 2010). Ayrıca, literatürde akut

ateşli nötrofilik dermatoz olarak bilinen ve tipik olarak hassas, ödemli, inflamatuvar papüller, plaklar ve nodüller ile karakterize Sweet sendromunun tularemi ile birlikte görülebileceği bildirilmiştir (Polat vd., 2018). İlginç bir şekilde, aynı hastada birden fazla döküntü tipinin eş zamanlı olarak gelişebileceği de rapor edilmiştir.

Deri lezyonları genellikle belirtilerin başlamasının ikinci haftasında ortaya çıkar ve 2-6 hafta süresince devam edebilir. Spesifik tedaviye çok iyi cevap verir (Helvacı S vd., 2000).

Komplikasyonlar

Tedavi edilmediği takdirde, tularemi hastalığı, uzun süreli ateş, kilo kaybı, adenopati ve halsizlik gibi semptomlarla haftalarca veya aylarca sürebilir (Dienst FT, 1963). Uygulanan uygun tedaviye rağmen, bazı hastalar tularemiden sonra uzun bir iyileşme süreci yaşayabilir.

Uzun süreli tularemisi olan hastalar, genellikle yorgunluk ve bitkinlikten şikayet eder ve anoreksiya, halsizlik ve kilo kaybı gibi belirtiler de gözlemlenebilir. Nöropsikiyatrik semptomlar arasında baş ağrısı, konsantrasyon güçlüğü ve uyku bozuklukları yer alır (Chitadze N vd., 2009). Bu hastaların büyük bir kısmında lenf nodlarında komplikasyon olarak süpürasyon görülebilir. Kötü prognoz için belirlenen risk faktörleri arasında ileri yaş, ciddi altta yatan hastalıklar, tanısal gecikme, tedavi öncesi uzun süreli semptomlar, pnömonik veya tifo tularemi, böbrek yetmezliği ve yetersiz antibiyotik tedavisi

bulunmaktadır (Scofield RH vd., 1992, Penn RL ve Kinasewitz GT, 1987).

Diğer olası komplikasyonlar arasında sepsis, böbrek yetmezliği, rabdomiyoliz ve hepatit yer alır (Evans ME vd., 1985, Penn RL ve Kinasewitz GT, 1987). Bunun dışında, *F. tularensis* enfeksiyonu nadiren otitis media, mastoidit, endokardit, perikardit, miyokardit, menenjit, osteomyelit, peritonit, granümatöz hepatit, dalak hematomu, spontan dalak rüptürü, aortit veya protez eklem enfeksiyonuna yol açabilir (Auwaerter PG ve Penn RL, 2020, Darmon-Curti A vd., 2020, Briere M vd., 2016, Kocabaş E vd., 2020, Frischknecht M vd., 2019, Beeson AM vd., 2024, Gaci R vd., 2017). *F. tularensis* kaynaklı endokardit vakalarına dair yapılan bir literatür incelemesinde, hastaların tamamı başlangıçta tifoidal tularemi tanısıyla başvurmuştu (Gaci R vd., 2017). Ayrıca, *F. tularensis spp holarctica* nedeniyle biyoprotez kapak enfeksiyonu gelişen bir hastada, uzun süreli ateş ve bir cilt lezyonunun ardından enfeksiyon ortaya çıkmıştır (Olivo CA vd., 2019, Kaeppler M vd., 2020). Bir başka raporda, tulareminin tek belirtisi perikardit olan bir hasta tanımlanmış olup, tanı serolojik testlerle konulmuştur (Landais C vd., 2008).

Ülseroglandüler ve tifoidal tularemi vakalarında menenjit, hastalığın başlangıcından 3 ila 30 gün sonra gelişebilir ve bu durum, beyin omurilik sıvısında mononükleer hücre pleositozuna neden olarak düşük glikoz ve yüksek protein seviyeleriyle karakterizedir (Ducatez N vd., 2022). Tularemiye bağlı olarak tanımlanan diğer nadir nörolojik

semptomlar arasında Guillain-Barré sendromu ve izole kranial sinir anormallikleri bulunmaktadır (Blech B vd., 2020).

Tanı

Tularemi tanısının konulabilmesi için endemik bölgelerde öncelikle hastalığın akılda tutulması gereklidir, çünkü geniş bir klinik yelpazede seyretmesi nedeniyle birçok enfeksiyon hastalığıyla karışabilir. Hastalık, tularemi ile uyumlu klinik sendromların yanı sıra belirli epidemiyolojik risk faktörlerine sahip bireylerde şüphelenilmelidir. Laboratuvar doğrulama süreci zaman alabileceğinden, tularemi tanısı çoğunlukla hastanın klinik bulguları ve epidemiyolojik öyküsünün hastalık ile tutarlı olması ve diğer olası etkenlerin dışlanmasıyla ön tanı olarak konulmaktadır.

Tularemi tanısında klinik şüphenin oluşması için belirli özelliklerin göz önünde bulundurulması gerekmektedir. Hastalarda, özellikle potansiyel bir inokülasyon bölgesiyle ilişkili bölgesel lenfadenopati varlığı dikkate alınmalıdır. Konjonktivitin eşlik ettiği lokal lenfadenopati de tularemi açısından önemli bir ipucu olabilir. Ek olarak, standart tedavilere dirençli şiddetli farengit vakalarında ve yapılan rutin testlere rağmen etiyolojisi belirlenemeyen sistemik ateşli hastalık durumlarında tularemi olasılığı düşünülmelidir. Benzer şekilde, toplum kaynaklı pnömoni olgularında standart antibiyotik tedavisine rağmen klinik düzelme sağlanamıyorsa ve etken yapılan testlerle belirlenememişse, tularemi etkenleri araştırılmalıdır. Ayrıca, akciğer

görüntülemesinde nodüler infiltratlar ve plevral efüzyonun tespit edilmesi durumunda, özellikle endemik bölgelerde veya epidemiyolojik risk faktörlerine sahip hastalarda tularemi ayırıcı tanılar arasında yer almalıdır.

Tularemi tanısı, kültür veya serolojik testlerle doğrulanabilir. Klinik olarak tularemiden şüphelenildiğinde, *F. tularensis'e* yönelik serolojik testler hem başlangıç aşamasında hem de enfeksiyonun başlamasından en az iki ile dört hafta sonra tekrarlanmalıdır. Bunun nedeni, enfeksiyona karşı gelişen antikorların tespit edilebilir seviyeye ulaşması için en az iki hafta geçmesi ve tanı koydurucu düzeydeki antikor titre artışlarının genellikle semptomların başlamasından sonraki iki ile dört hafta içinde ortaya çıkmasıdır. Tanının serolojik olarak kesinleşmesi için, iyileşme döneminde yapılan testlerde antikor titresinde dört kat veya daha fazla artış saptanmalıdır.

Tanısal süreçte, uygun hasta örnekleri (ülser sürüntüsü, kan, fluktuasyon gösteren veya nekrotik lenf nodlarından alınan örnekler, solunum yolu sekresyonları ve doku biyopsileri gibi) kültür için laboratuvara gönderilmelidir. Ancak tulareminin bulaşıcı bir ajan olması nedeniyle, laboratuvar çalışanlarının enfeksiyondan korunması için örneklerin özel güvenlik önlemleri eşliğinde işlendiğinden emin olunmalıdır. Kültürün pozitif olması tanıyı kesinleştirirken, negatif sonuç tularemi olasılığını tamamen dışlamaz. Bu nedenle, serolojik testler ile birlikte moleküler ve immünohistokimyasal yöntemler de tanıya yardımcı olabilir. Ancak, bu yöntemler spesifik olmayabileceğinden kesin tanı koydurucu olarak kabul edilmez.

Seroloji: Tularemi tanısının serolojik olarak doğrulanması, akut ve iyileşme döneminde alınan serum örnekleri arasındaki *Francisella tularensis*'e karşı gelişen antikor titrelerinde en az dört kat veya daha fazla artışın gösterilmesi ile sağlanır. Tüp aglütinasyon testinde **1:160** veya daha yüksek, mikroaglütinasyon testinde ise **1:128** veya daha yüksek antikor titreleri pozitif kabul edilmektedir (Dietrich EA ve Peterson JM, 2019). Serolojik test sonuçları, her zaman hastanın klinik bulguları ve epidemiyolojik öyküsü ile birlikte değerlendirilmelidir.

Antikor titrelerinde tanısal düzeyde bir artış genellikle semptomların başlamasından itibaren iki ile dört hafta içinde meydana gelir. Bu nedenle, enfeksiyonun erken döneminde yapılan serolojik testlerin tanısal değeri sınırlıdır. Hem immünoglobulin M (IgM) hem de immünoglobulin G (IgG) antikorları enfeksiyon sonrası birlikte ortaya çıkar ve uzun yıllar boyunca yüksek seviyelerde kalabilir. Bu durum, tek bir pozitif antikor titresi ile kesin tanı koymayı zorlaştırmakta ve pozitif sonucun geçirilmiş bir enfeksiyona bağlı olup olmadığını ayırt etmeyi güçleştirmektedir (Tärnvik A ve Chu MC, 2007). Buna ek olarak, tularemi serolojik testleri heterofil antikorlar ve Brucella veya Legionella gibi diğer Gram-negatif bakterilere karşı gelişen antikorlarla çapraz reaksiyona girebilir. Ancak bu tür çapraz reaksiyonlar genellikle düşük titrelerde saptanır ve tanısal olarak anlamlı kabul edilmez (Auwaerter PG ve Penn RL, 2020).

Serolojik tanıda genel olarak tüp aglütinasyon ve mikroaglütinasyon testleri yaygın olarak kullanılmakla birlikte, son yıllarda enzim bağlantılı immünosorbent testleri (ELISA) daha fazla

tercih edilmeye başlanmıştır. ELISA testleri, aglütinasyon testlerine kıyasla daha duyarlı olmakla birlikte daha az özgüdür ve yalnızca niteliksel sonuç sağlar; bu nedenle, tanıyı doğrulamak için dört kat titre artışı gibi kantitatif kriterler kullanılamaz. Dolaylı immünofloresan antikor (IFA) testleri de bazı laboratuvarlarda uygulanmakla birlikte, özgüllük açısından diğer yöntemlere kıyasla daha düşük güvenilirliğe sahiptir (Nakajima R vd., 2016, Maurin M, 2020).

Serolojik testlerin mevcut sınırlamaları nedeniyle, tularemi tanısında *F. tularensis*'in kültür ile izolasyonu, moleküler tanı testleri ve immünohistokimyasal yöntemler gibi ek laboratuvar teknikleri de dikkate alınmalıdır. Ayrıca, spesifik alt türlerin serolojik olarak ayırımını yapabilecek yeni tanısall yöntemler üzerinde çalışmalar devam etmektedir.

Kültür: Tularemi tanısı, pozitif kültür sonuçları ile doğrulanabilir ve bu nedenle tularemi şüphesi durumunda, uygun klinik örneklerin kültür için gönderilmesi büyük önem taşır. Klinik sunuma göre, ilgili örnekler arasında kan, lenf nodu drenajı veya biyopsi örnekleri, cilt lezyonu sürüntüleri veya biyopsi örnekleri, plevra sıvısı, solunum örnekleri, faringeal veya oküler sürüntüler yer alır. Laboratuvara, kültür örneklerinin gönderilmesinden önce, büyüme koşullarını optimize etmek ve laboratuvar personelinin enfeksiyon riskini azaltmak amacıyla gerekli bilgilendirmelerinin yapılması gerekmektedir.

F. tularensis, klinik örneklerin Gram boyamasında zayıf bir şekilde boyanarak küçük, gram negatif kokobasil şeklinde görülür. Bununla birlikte, rutin kültürler bazen negatif olabilir, çünkü bu organizma yavaş büyür ve beslenme açısından titizdir. Ayrıca, birçok standart katı besiyeri, *F. tularensis*'in büyümesi için gerekli olan sistein gibi önemli bileşenleri içermez. Kültür büyümesi, uygun destekleyici besiyerleri kullanılarak kolaylaştırılabilir. Klinisyenler, MALDI-TOF (matris destekli lazer desorpsiyon iyonizasyon uçuş zamanı) kütle spektrometrisi gibi sistemlerle izolat tanımlaması yapan laboratuvarların, *F. tularensis*'i doğru şekilde tanımlayamama veya yanlış tanımlama ihtimalini göz önünde bulundurmalıdır. Bu durum, özellikle *F. tularensis*'in ticari veri tabanlarında tanı amaçlı yer almaması nedeniyle, araştırma laboratuvarlarında bu organizmanın doğru şekilde tanımlanmasına rağmen daha fazla zorluk yaratabilir (Pomerleau-Normandin D vd., 2018). Bu nedenle, tularemi tanısının kesinleşmesi için kültür örneklerinin doğru şekilde alınması ve laboratuvar testlerinin dikkatli bir şekilde yapılması önemlidir.

Moleküler ve diğer testler: Tularemi tanısını doğrulamak veya şüpheli vakaların hızlı tanısını yapmak için önemli bir araçtır. Polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) testleri, hastalığın hızlı varsayımsal tanısı için insan örnekleri üzerinde uygulanabilir. Bu testler, çoğu hastane veya klinik laboratuvarında rutin test olarak mevcut değildir. PCR testleri, ülser sürüntüleri, lenf nodu aspiratları, kan, solunum örnekleri (örneğin bronşiyal yıkamalar), plevra sıvısı, omurilik sıvısı ve doku biyopsileri gibi çeşitli örnekler üzerinde uygulanabilir.

Francisella PCR testlerinin, serolojik testlere ve kùltùrlere gùre birkaç avantajı vardır. Bu testler, genellikle daha hızlı bir tanı sağlamakta, yaymalar veya kùltùrlerden daha yüksek bir duyarlılık sunmakta ve laboratuvar personelini kùltùr işleminin potansiyel tehlikelerinden daha az maruz bırakmaktadır. Ayrıca, PCR testi birçok klinik laboratuvarında yaygın olan temel metodolojilerle yapılabilmektedir. Uzun süreli hastalığı olan ve halihazırda antibiyotik tedavisi gören hastalarda da tanıyı hızlandırmak için faydalı olabilir (Birdsell DN vd., 2018).

Bunun yanı sıra, tulareminin hızlı tanısı için doğrudan floresan antikor (DFA) boyama ve dokuların immünohistokimyasal boyaması gibi diğere spesifik testler de geliştirilmiştir (Dietrich EA ve Peterson JM, 2019). Ancak bu yöntemler ticari olarak yaygın olarak temin edilememektedir. Ayrıca, birden fazla biyoterörizm patojenini aynı anda tespit edebilen hızlı testler üzerine araştırmalar devam etmektedir. Genomik, proteomik, metabolomik ve immünolojik yaklaşımlar gibi yeni tanı yöntemleri de araştırılmakta olup, bu alanlarda ilerlemeler kaydedilmektedir.

Ayırıcı Tanı

Tulareminin ayırıcı tanısı oldukça geniştir ve genellikle hastalığın baskın klinik sendromuna dayanarak belirlenir.

Ateş ve Lenfadenopati (Ülseroglandüler ve Glandüler Hastalık): Birçok enfeksiyöz ve nonenfeksiyöz sebepler, ateş ve bölgesel lenfadenopatiye yol açabilir. Bunlardan enfeksiyon etkenleri arasında streptokok veya stafilokok lenfadeniti, kedi tırmığı hastalığı (Bartonella enfeksiyonu), sporotrikoz, toksoplazmoz, mantar enfeksiyonları, mikobakteriyel enfeksiyonlar, *Spirillum minus* kaynaklı sıçan ısırığı ateşi, şarbon, veba, frengi ve diğer cinsel yolla bulaşan enfeksiyonlar yer alır (Auwaerter PG ve Penn RL, 2020). Stafilokok ve streptokok enfeksiyonları tularemiden daha sık görülmektedir. Şarbon hastalığında deri ülserleri daha yaygındır ve çevresinde sertlik ve ödem bulunan nekrotik ülser bulunmaktadır. Veba hastalığındaki hızlı başlayan hassas bubolar ise veba şüphesini artırır. Ayrıca, malignite veya nekrotik örümcek ısırığı gibi nonenfeksiyöz nedenler de benzer semptomlara yol açabilir (Sateia HF vd., 2017).

Konjonktival Hastalık (Oküloglandüler Hastalık): Konjonktivit ve büyümüş lenf nodlarıyla başvuran hastalarda olası etyolojiler arasında kedi tırmığı hastalığı (Bartonella enfeksiyonu) ve herpes simpleks enfeksiyonu bulunur. Konjonktivitinin daha yaygın nedenleri ise adenoviral enfeksiyon ve piyojenik bakteriyel enfeksiyonlar olup tularemi ile ayırıcı tanı yapılmalıdır.

Şiddetli Farenjit (Orofarengeal Hastalık): Farenjitin yaygın nedenleri arasında adenovirüs, enfeksiyöz mononükleoz ve streptokokal farenjit bulunur ve tularemi ile ayırıcı tanı yapılmalıdır.

Pnömoni ve Pulmoner İnfiltratlar (Pnömonik Hastalık):

Klinik semptomlar ve radyografik bulgular, tularemik pnömoniyi toplum kökenli pnömoninin diğer nedenlerinden ayırt etmek için yeterince spesifik değildir. Kültürleri negatif olan ve rutin tedaviye yanıt vermeyen toplum kökenli pnömonisi olan hastalarda, dikkate alınması gereken diğer olası tanılar arasında *Coxiella* enfeksiyonu, psittakoz, mikobakteriyel enfeksiyonlar, pulmoner mikozlar ve pnömonik veba bulunmaktadır. Pnömonik tularemi, özellikle enfeksiyöz etkenler göz önünde bulundurulmadığında ve PET/BT taramaları pozitif olduğunda akciğer kanseri ile karıştırılabilir (Martinet P vd., 2021).

Nedeni Bilinmeyen Ateş (Tifoidal Hastalık): Nedeni bilinmeyen ateşin ayırıcı tanısı geniştir. Lokalize özelliği olmayan diğer kültür negatif sistemik enfeksiyonlar arasında tifo, bruselloz, *Coxiella* enfeksiyonu, kene kaynaklı tekrarlayan ateş, kültür negatif endokardit, sıtma, riketsiyoz, anaplazmoz, ehrlichiosis ve viral hastalıklar yer almaktadır.

Bu ayırıcı tanılar, tularemi ile benzer klinik semptomlara yol açan bir dizi farklı enfeksiyon ve hastalığı içermektedir. Bu nedenle, doğru tanı için dikkatli bir klinik değerlendirme ve gerekli testler oldukça önemlidir.

Tedavi

Şüpheli veya doğrulanmış tularemi vakalarında, uygun antimikrobiyal tedavinin erken başlanması, morbiditenin azalmasını ve

hastalığın daha hafif seyretmesini sağlamaktadır (Evans ME vd., 1985). Streptomisin gibi etkili antibiyotiklerin klinik kullanıma girmesiyle birlikte, özellikle pnömonik veya tifoidal form gibi ağır klinik tablolarla seyreden vakalarda mortalite oranlarında belirgin bir düşüş gözlenmiştir (Thomas LD ve Schaffner W, 2010).

Tularemi tedavisinde etkinliği kanıtlanmış antibiyotikler arasında florokinolonlar (siprofloksasin, levofloksasin), tetrasiklinler (özellikle doksisisiklin), aminoglikozidler (streptomisin, gentamisin) ve kloramfenikol bulunmaktadır. Bu ajanlar, *F. tularensis*'e karşı in vitro duyarlılık testlerinde düşük minimal inhibitör konsantrasyon (MİK) değerleri göstermektedir (Heine HS vd., 2017, Choat J vd., 2024). İnsan izolatlarında aminoglikozidlere, florokinolonlara veya tetrasiklinlere karşı doğal direnç bildirilmemiştir (Choat J vd., 2024).

Beta-laktam antibiyotiklerin tularemi tedavisinde yeri bulunmamaktadır. Bazı beta-laktam ajanlarının in vitro duyarlılık göstermesine rağmen, klinik kullanımda yetersiz etkinlik ve tedavi başarısızlığı ile ilişkilendirilmiştir (Cross JT ve Jacobs RF, 1993). Makrolid grubu antibiyotiklerden azitromisin ve eritromisinle başarılı klinik sonuçlar elde edildiğine dair raporlar bulunsa da, bu ajanlar birinci basamak tedavi seçenekleri arasında yer almamaktadır (Choat J vd., 2024).

Günümüzde, tularemi tedavisinde en etkili ajanlar olarak streptomisin ve gentamisin gibi aminoglikozidler ile florokinolonlar ve tetrasiklinler öne çıkmaktadır. Bununla birlikte, tedavi seçiminde

hastanın klinik durumu, hastalığın formu ve bölgesel direnç paternleri göz önünde bulundurulmalıdır. Ayrıca, antibiyotik direncinin gelişimini önlemek için moleküler izleme çalışmalarına devam edilmesi önem arz etmektedir.

Şiddetli tularemi enfeksiyonlarının tedavisinde ilk tercih olarak gentamisin önerilmektedir. Alternatif olarak streptomisin de etkili bir seçenektir; ancak birçok bölgede temin edilmesi zor olduğundan yaygın olarak kullanılmamaktadır. Aminoglikozitler, tularemi tedavisinde uzun yıllara dayanan en güçlü klinik kanıtlarla desteklenen antibiyotik grubudur ve mortalite ile morbiditeyi belirgin şekilde azaltmaktadır. Şiddetli enfeksiyon kriterleri, tedavi öncesinde uzun süreli veya yaygın sistemik semptomların varlığı, böbrek yetmezliği ile seyreden ya da seyretmeyen sepsis, tifoidal tularemi, solunum sıkıntısı veya dispne ile seyreden pnömonik tularemi gibi durumları kapsamaktadır. Aminoglikozitlerin kontrendike olduğu hastalarda florokinolonlar (siprofloksasin veya levofloksasin) uygun bir alternatif olarak değerlendirilebilir.

Aminoglikozit tedavisinin süresi genellikle 7-10 gün arasında değişmektedir; ancak pediatrik hastalar için bazı uzmanlar 10-14 günlük tedavi süresini önermektedir (Kimberlin DW vd., 2024). Tedavi süresi, klinik yanıtın izlenmesine bağlı olarak bireyselleştirilmelidir ve özellikle ağır olgularda veya tedaviye yanıtın geciktiği vakalarda 14 güne kadar uzatılabilir. Tedaviye iyi yanıt veren yetişkin hastalar, hastanede intravenöz tedavinin ardından oral antibiyotiklerle idame tedavisine geçebilir.

Aminoglikozitlerin erken dönemde başlanması, daha yüksek sağkalım ve iyileşme oranları ile ilişkilendirilmiştir. Yapılan bir çalışmada, 1993-2023 yılları arasında tularemi nedeniyle aminoglikozit monoterapisi alan hastalarda ölüm oranı yalnızca %1 olarak bulunmuştur (Nelson CA vd., 2024). Ayrıca, 2006-2021 yılları arasında CDC tarafından rapor edilen tularemi vakalarında aminoglikozit ile tedavi edilen 69 hastanın hiçbirinde ölüm bildirilmemiştir (Wu HJ vd., 2024). Buna karşılık, florokinolon, aminoglikozit veya tetrasiklin içermeyen alternatif rejimlerle tedavi edilen hastalarda mortalite oranı %8 ila %18 arasında değişmektedir.

Streptomisin ile tedavi edilen 244 hastanın %97'sinde tam iyileşme sağlanmış ve hiçbir hastada relaps görülmemiştir. Gentamisin ile tedavi edilen 36 hastanın %86'sında iyileşme sağlanmış; ancak iki relaps vakası bildirilmiştir (Enderlin G vd., 1994).

Tarihsel olarak streptomisin, tularemi tedavisinde en çok tercih edilen aminoglikozit olmuştur. Bunun nedeni, uzun yıllara dayanan klinik deneyim, yüksek etkinlik ve FDA tarafından tularemi tedavisi için onaylanmış olmasıdır (Enderlin G vd., 1994). Ancak gentamisin, streptomisin kadar etkili bir seçenek olarak kabul edilmekte olup, daha yaygın bulunabilmesi, kan düzeylerinin daha kolay izlenebilmesi ve daha düşük vestibüler toksisite riski gibi avantajlara sahiptir. Bu nedenle, günümüzde gentamisin tularemi tedavisinde tercih edilen aminoglikozit olarak öne çıkmaktadır (Kimberlin DW vd., 2024).

Bazı uzmanlar, şiddetli tularemi enfeksiyonlarının tedavisinde bir aminoglikozit ve florokinolon kombinasyonunu önermektedir; ancak mevcut veriler, bu kombinasyonun tek başına bir aminoglikozit tedavisinden üstün olduğunu göstermemektedir (Eliasson H vd., 2006). Hafif ila orta şiddette tularemi vakalarında, özellikle ayaktan izlenen veya hastanede yatış gerektiren ancak ciddi sistemik bulgular göstermeyen hastalar için oral antibiyotik tedavisi uygun bir seçenektir. Bu hastalarda, 7-10 gün süreyle oral florokinolon (siprofloksasin veya levofloksasin) veya 14-21 gün süreyle doksisisiklin kullanımı önerilmektedir. Ayrıca, başlangıçta parenteral antibiyotik tedavisi verilen ve klinik olarak iyileşme gösteren hastalarda, tedavinin devamı için oral antibiyotiklere geçiş uygun bir yaklaşımdır.

Florokinolonlar, özellikle siprofloksasin ve levofloksasin, *F. tularensis*'e karşı güçlü in vitro aktivite göstermekte ve tüm klinik tularemi formlarında, pnömonik tularemi dahil, başarılı bir şekilde kullanılmaktadır (Wu HJ vd., 2024, Weber IB vd., 2012, Meric M vd., 2008). Siprofloksasinle ilgili klinik deneyim daha fazladır. 1993-2023 yılları arasında yayımlanan küresel tularemi vakalarını içeren sistematik bir incelemede, florokinolon monoterapisi alan hastalarda ölüm oranı %1,2 olarak saptanmıştır (Nelson CA vd., 2024). Buna karşılık, florokinolon, aminoglikozit veya tetrasiklin içermeyen alternatif tedavi rejimleri uygulanan hastalarda mortalite oranı %8 - %18 arasında değişmektedir (Pérez-Castrillón JL vd., 2001).

Ülkemizde yapılan bir orofarengeal tularemi çalışmasında, doksisisiklinle tedavi edilen hastaların %49'unda tedavi başarısızlığı

gözlenirken, aminoglikozit ve florokinolon kullanan hastalarda bu oran %25 olarak bildirilmiştir (Meric vd., 2008). Tularemi tedavisinde siprofloksasin kullanımını inceleyen bir başka çalışmada, bu ajanı başlangıç tedavisi olarak alan 22 hastanın 21'inde (%95) başarılı sonuçlar elde edilmiştir. Ayrıca, diğer antibiyotiklere yanıt vermeyen 34 hastanın 30'unda siprofloksasin ile klinik iyileşme sağlanmıştır (Pérez-Castrillón JL vd., 2001).

Doksisiklin, özellikle tularemi tanısının kesinleşmediği ve ayırıcı tanıda diğer kene kaynaklı enfeksiyonların da düşünüldüğü durumlarda etkili bir seçenektir. Tetrasiklin grubu antibiyotikler düşük mortalite oranları ile ilişkilendirilmiş olsa da, klinik etkinlikleri konusunda çelişkili veriler mevcuttur (Wu HJ vd., 2024, Nelson CA vd., 2024). Bazı çalışmalar doksisiklinin florokinolonlarla benzer etkinlikte olduğunu öne sürerken, diğer araştırmalar tetrasiklinlerin florokinolonlara kıyasla daha yüksek tedavi başarısızlığı oranlarıyla ilişkili olduğunu bildirmektedir. Ülkemizde bir orofarengeal tularemi çalışmasında, doksisiklin ile tedavi edilen 53 hastanın 27'sinde tedavi başarısızlığı gözlenmiştir (Meric M vd., 2008). Fransa'dan bildirilen bir vaka serisinde, 90 hastanın %10'unda doksisiklin ile tedavi başarısızlığı gözlenmiş ve bu oran florokinolonlarla karşılaştırıldığında daha düşük bulunmuştur (Darmon-Curti A vd., 2020).

Menenjit ve endokardit, tulareminin nadir ancak ciddi komplikasyonlarıdır. Tularemiye bağlı menenjit vakalarında, yetişkinler ve çocuklar için doksisiklin veya siprofloksasin ile kombinasyon halinde bir aminoglikozit (gentamisin veya streptomisin)

önerilmektedir. Standart tedavi süresi 14-21 gün arasında değişmekle birlikte, klinik yanıt, özellikle ateşin düşmesi ve nörolojik semptomların gerilemesi göz önünde bulundurularak bireyselleştirilmelidir (Kimberlin DW vd., 2024). Literatürde, streptomisin + kloramfenikol, streptomisin + doksisisiklin, gentamisin + doksisisiklin ve gentamisin + siprofloksasin kombinasyonlarının başarılı sonuçlar verdiği bildirilmiştir. Ancak kloramfenikol, ciddi advers etkileri nedeniyle yalnızca diğer seçeneklerin kullanılamadığı durumlarda tercih edilmelidir (Hofinger DM vd., 2009, Cash-Goldwasser S vd., 2024, Barbaz M vd., 2013).

Endokardit vakaları, aminoglikozit ve florokinolon kombinasyonu ile tedavi edilmelidir. *F. tularensis* endokarditinin optimal tedavi protokollerine ilişkin sınırlı sayıda çalışma bulunmaktadır. Ancak rapor edilen vakalar, ilk iki hafta boyunca aminoglikozit ve florokinolon kombinasyonu, ardından florokinolon monoterapisinin 2 - 4 hafta daha devam ettirilmesi ile başarılı sonuçlar elde edildiğini göstermektedir. Özellikle protez kapak endokarditi gibi komplike olgularda, uzun süreli tedavi ve yakın klinik takip gereklidir (Olivo CA vd., 2019, Kaeppler M vd., 2020).

Gebelik sırasında tularemi, erken doğum ve fetal kayıp gibi olumsuz gebelik sonuçları ile ilişkilendirilebilse de hastalığın fetüs üzerindeki kesin etkileri tam olarak bilinmemektedir. Gebelerde tularemi tedavisinde öncelikli olarak gentamisin, siprofloksasin veya levofloksasin önerilmektedir. Gentamisin ve siprofloksasin, sınırlı vaka serilerinde etkinlik göstermiştir (Yeşilyurt M vd., 2013, Yılmaz GR vd.,

2014). Bu ajanların fetal toksisite potansiyeli bulunsa da tulareminin maternal ve fetal komplikasyonlara yol açma riski nedeniyle gebelikte tedavinin gerekliliği daha ağır basmaktadır. Alternatif olarak, azitromisin de bazı vakalarda etkili olduğu bildirilmiştir (Dentan C vd., 2013).

Tularemi vakalarında hastalığın tekrarlayabildiği bilinmektedir. Eğer hastanın ateşi devam eder, lenfadenopati büyür ya da yeni lenf nodları etkilenirse, antibiyotik tedavisi yeniden uygulanabilir (Pérez-Castrillón JL vd., 2001). En sık karşılaşılan komplikasyonlardan biri olan lenf nodu süpürasyonu, özellikle antibiyotik tedavisinin gecikmesi veya hastalığın başlangıcından 2-3 hafta sonra başlatılması durumunda olguların en az beşte birinde gelişebilmektedir (Helvacı S vd., 2000, Meric M vd., 2008). Bu nedenle, uygun antibiyotik tedavisine erken dönemde başlanması, lenf nodu süpürasyonu gibi ciddi komplikasyonları önlemede en etkili yaklaşımdır.

Önleme

Tularemiye karşı korunmada hastalığa neden olan organizmaya maruz kalma riskini en aza indirecek önlemleri alınmalıdır. Hasta veya ölü hayvanlarla doğrudan temas riskli olabileceğinden, bu tür hayvanlara yaklaşmamak önemlidir. Bunun yanı sıra, açıkta kalan cildi kapatacak ve bilek ile ayak bileklerini sıkıca saran giysiler giymek, vektör kaynaklı bulaş riskini azaltmada etkili bir yöntemdir. Kene gibi taşıyıcıların vücuda tutunmasını engellemek için böcek kovucu

maddeler kullanılmalı ve vücuda yapışan keneler hızla uzaklaştırılmalıdır. Tularemiye karşı bir diğer önlem ise yaban hayvanlarına ait etlerin uygun sıcaklıkta ve yeterince pişirilerek tüketilmesidir. Ülkemizde, kaynağı belirsiz suların kaynatılmadan tüketilmemesi ve salgınları önlemek amacıyla yerleşim bölgelerindeki su kaynaklarının düzenli olarak klorlanması, enfeksiyon riskini azaltmada en önemli önlemler arasındadır. Bu hijyen kurallarına uyulması, tularemi enfeksiyonuna karşı bireysel korunmada etkili bir yaklaşım sunmaktadır. Enfeksiyon insandan insana bulaşmadığı için hasta izolasyonuna gerek yoktur. Laboratuvar çalışanları ve avcılar için hazırlanmış canlı attenüe aşısı mevcuttur.

KAYNAKÇA

- Auwaerter PG, Penn RL. (2020). *Francisella tularensis* (Tularemia). In: Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases, 9th ed, Bennet JE, Dolin R, Blaser MJ (Eds), Elsevier, Philadelphia. p.2759.
- Barbaz M, Piau C, Tadie JM, et al. (2013). Rhombencephalitis caused by *Francisella tularensis*. *J Clin Microbiol.* 51:3454.
- Beeson AM, Baker M, Dell B, et al. (2024). *Francisella tularensis* Bone and Joint Infections: United States, 2004-2023. *Clin Infect Dis.* 78:S67.
- Birdsell DN, Özsürekcı Y, Rawat A, et al. (2018). Coinfections identified from metagenomic analysis of cervical lymph nodes from tularemia patients. *BMC Infect Dis.* 18:319.
- Blech B, Christiansen M, Asbury K, et al. (2020). Polyneuritis cranialis after acute tularemia infection: A case study. *Muscle Nerve.* 61:E1.
- Briere M, Kaladji A, Douane F, et al. (2016). *Francisella tularensis* aortitis. *Infection.* 44:263.
- Cash-Goldwasser S, Beeson A, Marzec N, et al. (2024). Neuroinvasive *Francisella tularensis* Infection: Report of 2 Cases and Review of the Literature. *Clin Infect Dis.* 78:S55.

- Centers for Disease Control and Prevention (CDC). (2009). Tularemia - Missouri, 2000-2007. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 58:744.
- Chitadze N, Kuchuloria T, Clark DV, et al. (2009). Water-borne outbreak of oropharyngeal and glandular tularemia in Georgia: investigation and follow-up. *Infection.* 37:514.
- Choat J, Young J, Petersen JM, Dietrich EA. (2024). Antimicrobial Susceptibility of *Francisella tularensis* Isolates in the United States, 2009-2018. *Clin Infect Dis.* 78:S4.
- Cross JT, Jacobs RF. (1993). Tularemia: treatment failures with outpatient use of ceftriaxone. *Clin Infect Dis.* 17:976.
- Darmon-Curti A, Darmon F, Edouard S, et al. (2020). Tularemia: A Case Series of Patients Diagnosed at the National Reference Center for Rickettsioses From 2008 to 2017. *Open Forum Infect Dis.* 7:ofaa440.
- Dentan C, Pavese P, Pelloux I, et al. (2013). Treatment of tularemia in pregnant woman, France. *Emerg Infect Dis.* 19:996.
- Dienst FT. (1963). Tularemia: a perusal of three hundred thirty-nine cases. *J La State Med Soc.* 115:114.
- Dietrich EA, Peterson JM. (2019). *Francisella*. In: *Manual of Clinical Microbiology*, 12th ed, Jorgensen J, Pfaller M, Carroll K, et al

(Eds), American Society for Microbiology Press, Washington DC. p.871.

Ducatez N, Melboucy S, Bentayeb H, et al. (2022). A case of *Francisella tularensis* meningitis in a 64-year-old man treated with quinolones. *Infect Dis Now*. 52:107.

Ebani VV, Nardoni S, Giani M, Rocchigiani G, Archin T, Altomonte I, Poli A, Mancianti F. (2019). Molecular survey on the occurrence of avian haemosporidia, *Coxiella burnetii* and *Francisella tularensis* in waterfowl from central Italy. *Int J Parasitol Parasites Wildl*. 25:10:87-92.

Eliasson H, Bäck E. (2007). Tularaemia in an emergent area in Sweden: an analysis of 234 cases in five years. *Scand J Infect Dis*. 39:880.

Eliasson H, Broman T, Forsman M, Bäck E. (2006). Tularemia: current epidemiology and disease management. *Infect Dis Clin North Am*. 20:289.

Ellis, J., et al. (2002). Tularemia *Clin Microbiol Rev*, 15 (4). View in Scopus, 631-646.

Enderlin G, Morales L, Jacobs RF, Cross JT. (1994). Streptomycin and alternative agents for the treatment of tularemia: review of the literature. *Clin Infect Dis*. 19:42.

- Eren Gok S, Kocagul Celikbas A, Baykam N, et al. (2014). Evaluation of tularemia cases focusing on the oculoglandular form. *J Infect Dev Ctries.* 8:1277.
- Evans ME, Gregory DW, Schaffner W, McGee ZA. (1985). Tularemia: a 30-year experience with 88 cases. *Medicine (Baltimore).* 64:251.
- Frischknecht M, Meier A, Mani B, et al. (2019). Tularemia: an experience of 13 cases including a rare myocarditis in a referral center in Eastern Switzerland (Central Europe) and a review of the literature. *Infection.* 47:683.
- Gaci R, Alauzet C, Selton-Suty C, et al. (2017). Francisella tularensis endocarditis: two case reports and a literature review. *Infect Dis (Lond).* 49:128.
- Gotschlich E, Berkin T. (1938). 1936 yılında Trakya’da tularemiye ait yapılan epidemiyolojik ve bakteriyolojik araştırmalar. *Turk Hij Tecr Biyol Derg.* 1: 115-23.
- Gurcan S, Karabay O, Karadenizli A, Karagol C, Kantardjiev T, Ivanov. (2008). IN. Characteristics of the Turkish isolates of Francisella tularensis. *Jpn J Infect Dis.* 61(3):223-5.
- Gürcan Ş. (2014). Epidemiology of tularemia. *Balkan Med J.* 31: 3-10.
- Heine HS, Miller L, Halasohoris S, Purcell BK. (2017). In Vitro Antibiotic Susceptibilities of Francisella tularensis Determined

by Broth Microdilution following CLSI Methods. *Antimicrob Agents Chemother.* 61.

Helvacı, S., et al. (2000). Tularemia in Bursa, Turkey: 205 cases in ten years. *European Journal of Epidemiology* 16: 271-276.

Hofinger DM, Cardona L, Mertz GJ, Davis LE. (2009). Tularemic meningitis in the United States. *Arch Neurol.* 66:523.

Jounio U, Renko M, Uhari M. (2010). An outbreak of holarctica-type tularemia in pediatric patients. *Pediatr Infect Dis J.* 29:160.

Kaeppler M, Kapoor R, Shah N, et al. (2020). Tick-Borne Illness and Infective Endocarditis: A Rare Case of Tularemia. *CASE (Phila).* 4:78.

Kazemzadeh K, Hajj Chehade M, Hourdoir G, Brunet CD, Caspar Y, Loiseau L, et al. (2021). The Biosynthetic Pathway of Ubiquinone Contributes to Pathogenicity of *Francisella novicida*. *J Bacteriol.* 203(23):e0040021.

Kimberlin DW, Banerjee R, Barnett E, et al (Eds). (2024). American Academy of Pediatrics. Tularemia. In: *Red Book: 2024-2027 Report of the Committee on Infectious Diseases, 33rd Edition.*

Kocabaş E, Özgür Gündeşlioğlu Ö, Kılıç Çil M, et al. (2020). A rare cause of granulomatous hepatitis: Tularemia. *J Infect Public Health.* 13:1003.

- Kossadoum RF, Baron A, Parizot M, et al. (2025). Tularemia in Pediatric Patients: A Case Series and Review of the Literature. *Pediatr Infect Dis J.* 44:180.
- Kutlu M, Ergin Ç, Karadenizli A, Sayın Kutlu S. (2021). An outbreak of tularemia in southwestern Turkey. *J Infect Dev Ctries.* 15(6):812-817.
- Landais C, Levy PY, Habib G, Raoult D. (2008). Pericardial effusion as the only manifestation of infection with *Francisella tularensis*: a case report. *J Med Case Rep.* 2:206.
- Lester Rothfeldt LK, Jacobs RF, Wheeler JG, et al. (2017). Variation in Tularemia Clinical Manifestations-Arkansas, 2009-2013. *Open Forum Infect Dis.* 4:ofx027.
- Martinet P, Khatchatourian L, Saidani N, et al. (2021). Hypermetabolic pulmonary lesions on FDG-PET/CT: Tularemia or neoplasia? *Infect Dis Now.* 51:607.
- Maurin M. (2020). *Francisella tularensis*, Tularemia and Serological Diagnosis. *Front Cell Infect Microbiol.* 10:512090.
- Meric M, Willke A, Finke EJ, et al. (2008). Evaluation of clinical, laboratory, and therapeutic features of 145 tularemia cases: the role of quinolones in oropharyngeal tularemia. *APMIS.* 116:66.

- Mohamed SE, Mubarak AI, Alfarooq LO. (2012). *Francisella tularensis* Bacteremia: A Case Report from Sudan. *Case Rep Infect Dis.* 2012:405737.
- Nakajima R, Escudero R, Molina DM, et al. (2016). Towards Development of Improved Serodiagnostics for Tularemia by Use of *Francisella tularensis* Proteome Microarrays. *J Clin Microbiol.* 54:1755.
- Nelson CA, Winberg J, Bostic TD, et al. (2024). Systematic Review: Clinical Features, Antimicrobial Treatment, and Outcomes of Human Tularemia, 1993-2023. *Clin Infect Dis.* 78:S15.
- Njeru J, Tomaso H, Mertens K, et al. (2017). Serological evidence of *Francisella tularensis* in febrile patients seeking treatment at remote hospitals, northeastern Kenya, 2014-2015. *New Microbes New Infect.* 19:62.
- Olivo CA, Dysart C, Haque J, et al. (2019). A Rare Cause of Prosthetic Valve Infective Endocarditis: *Francisella tularensis holarctica*. *WMJ.* 118:196.
- Penn RL, Kinasewitz GT. (1987). Factors associated with a poor outcome in tularemia. *Arch Intern Med.* 147:265.
- Penn RL. (2015). *Francisella tularensis* (Tularemia), pp: 2590-602. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R (eds), *Mandell, Douglas and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases.* 8th ed. Churchill Livingstone, Philadelphia.

- Pérez-Castrillón JL, Bachiller-Luque P, Martín-Luquero M, et al. (2001). Tularemia epidemic in northwestern Spain: clinical description and therapeutic response. *Clin Infect Dis.* 33:573.
- Plymoth M, Lundqvist R, Nystedt A, et al. (2024). Targeting Tularemia: Clinical, Laboratory, and Treatment Outcomes From an 11-year Retrospective Observational Cohort in Northern Sweden. *Clin Infect Dis.* 78:1222.
- Polat M, Karapınar T, Sırmatel F. (2018). Dermatological aspects of tularaemia: a study of 168 cases. *Clin Exp Dermatol.* 43:770.
- Pomerleau-Normandin D, Heisz M, Su M. (2018). Misidentification of Risk Group 3/Security Sensitive Biological Agents by MALDI-TOF MS in Canada: November 2015-October 2017. *Can Commun Dis Rep.* 44:110.
- Ramos JM, Pérez-Tanoira R, Martín-Martín I, et al. (2019). Arthropod-Borne Bacteria Cause Nonmalarial Fever in Rural Ethiopia: A Cross-Sectional Study in 394 Patients. *Vector Borne Zoonotic Dis.* 19:815.
- Sateia HF, Melia MT, Cofrancesco J. (2017). Tularemia presenting as suspected necrotic arachnidism. *Clin Case Rep.* 5:497.
- Scofield RH, Lopez EJ, McNabb SJ. (1992). Tularemia pneumonia in Oklahoma, 1982-1987. *J Okla State Med Assoc.* 85:165.

- Seiwald S, Simeon A, Hofer E, Weiss G, Bellmann-Weiler R. (2020). Tularemia Goes West: Epidemiology of an Emerging Infection in Austria. *Microorganisms*. 16;8(10):1597.
- Smego RA Jr, Castiglia M, Asperilla MO. (1999). Lymphocutaneous syndrome. A review of non-sporothrix causes. *Medicine (Baltimore)*. 78:38.
- Su TY, Shie SS, Chia JH, Huang CT. (2016). Case Report of Low Virulence Francisella tularensis Presented as Severe Bacteremic Pneumonia. *Medicine (Baltimore)*. 95:e3390.
- Tärnvik A, Chu MC. (2007). New approaches to diagnosis and therapy of tularemia. *Ann N Y Acad Sci*. 1105:378.
- Thomas LD, Schaffner W. (2010). Tularemia pneumonia. *Infect Dis Clin North Am*. 24:43.
- Topçu, W. A., G. Söyletir, and M. Doğanay. (2008). "Enfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi. Sistemlere göre enfeksiyonlar." Nobel tıp Kitabevleri 3. 978-988.
- Ulu-Kilic A, Gulen G, Sezen F, et al. (2013). Tularemia in central Anatolia. *Infection*. 41:391.
- Uzun MÖ, Yanik K, Erdem M, Kostakoglu U, Yilmaz G, Tanriverdi Çaycı Y. (2015). Epidemiological and clinical characteristics and management of oropharyngeal tularemia outbreak. *Turk J Med Sci*. 45(4):902-6.

- Väyrynen SA, Saarela E, Henry J, et al. (2017). Pneumonic tularemia: experience of 58 cases from 2000 to 2012 in Northern Finland. *Infect Dis (Lond)*. 49:758.
- Weber IB, Turabelidze G, Patrick S, et al. (2012). Clinical recognition and management of tularemia in Missouri: a retrospective records review of 121 cases. *Clin Infect Dis*. 55:1283.
- Wu HJ, Bostic TD, Horiuchi K, et al. (2024). Tularemia Clinical Manifestations, Antimicrobial Treatment, and Outcomes: An Analysis of US Surveillance Data, 2006-2021. *Clin Infect Dis*. 78:S29.
- Yeşilyurt M, Kiliç S, Çelebi B, Gül S. (2013). Tularemia during pregnancy: report of four cases. *Scand J Infect Dis*. 45:324.
- Yeşilyurt, M, et al. (2011). Yozgat ilinde kene kaynaklı iki tularemi olgusu. *Mikrobiyol Bul*. 45.4: 746-54.
- Yilmaz GR, Guven T, Guner R, et al. (2014). Tularemia during pregnancy: three cases. *Vector Borne Zoonotic Dis*. 14:171.
- Zellner B, Huntley JF. (2019). Ticks and Tularemia: Do We Know What We Don't Know? *Front Cell Infect Microbiol*. 8:9:146.

BÖLÜM 4

ŞARBON

Uzm. Dr. Murat AYDIN

GİRİŞ

Şarbon, kolera, veba ve çiçek hastalığı gibi büyük salgınlara yol açmamış olmasına rağmen, enfeksiyon hastalıkları tarihindeki önemi büyüktür. Sanayileşmiş ülkelerde, özellikle biyoterörizm tehdidi nedeniyle şarbona yönelik ilgi artarken, gelişmekte olan ülkelerde enfeksiyonun hem hayvanlarda hem de insanlarda hastalığa ve ölümlere neden olmaya devam ettiği bilinmektedir (Martin ve Friedlander, 2010).

Şarbon etkeni *Bacillus anthracis*, ilk kez 1877 yılında Robert Koch tarafından tanımlanmış ve hastalığın bulaş mekanizmaları ile patogenezi üzerine önemli çalışmalar yapılmıştır. Louis Pasteur, bakterinin seri pasajlarıyla elde edilen atenüe suşlarını kullanarak 1881 yılında şarbon aşısını geliştirmiş ve bu gelişme, zoonotik enfeksiyonların kontrolü açısından önemli bir dönüm noktası olmuştur (Jay V., 2001).

Özellikle 19. yüzyılda, yün işçileri arasında solunum yoluyla bulaşan şarbon vakalarının yüksek mortaliteyle seyretmesi, hastalığın mesleki risk faktörleri ile korunma önlemlerinin önemini ortaya koymuştur (Carter T., 2004). Avrupa ve Kuzey Amerika'da endemik yayılımı giderek azalan şarbon, 2001 yılında Amerika Birleşik

Devletleri'nde biyoterör saldırılarıyla tekrar gündeme gelmiştir. Posta yoluyla gönderilen *B. anthracis* sporlarının inhalasyonu sonucu 22 kişide şarbon gelişmiş ve bunlardan 5'i hayatını kaybetmiştir. Bu olay, şarbonun halk sağlığı açısından taşıdığı riskleri ve biyolojik silah olarak potansiyel kullanımını bir kez daha gözler önüne sermiştir (Martin ve Friedlander, 2010)

Epidemiyoloji

Şarbon, özellikle evcil ve vahşi otçul hayvanlar arasında yaygın görülen zoonotik bir enfeksiyondur. Dünya Sağlık Örgütü'ne (DSÖ) göre, dünya genelinde yıllık 2.000 ile 20.000 insan vakası rapor edilmektedir. Hastalık küresel ölçekte yaygın olmasına rağmen, *Bacillus anthracis*'in genetik çeşitliliği oldukça sınırlıdır. Ancak, en büyük genetik farklılaşmanın Güney Afrika'da tespit edilmesi, bakterinin kökeninin bu bölgeye dayandığı yönünde güçlü bir hipotez oluşturmaktadır.

Şarbon, genellikle otçul hayvanlarda enfeksiyona yol açmakta olup, Orta Asya, Afrika ve Latin Amerika gibi bölgelerde gelişmiş ülkelere kıyasla daha sık görülmektedir. Güney Afrika'nın geniş düz alanlarında toplu halde yaşayan toynaklı otçullar, hastalığın yayılımı açısından önemli bir rezervuar görevi görmektedir. Tarihsel olarak, 1923 yılında Güney Afrika'da 30.000 ile 60.000 hayvanın şarbona bağlı olarak öldüğü tahmin edilmektedir. En büyük insan kaynaklı şarbon salgını ise 1979-1985 yılları arasında Zimbabve'de yaşanmış olup, bu

süreçte 10.000 kişi enfekte olmuş ve 182 kişi hayatını kaybetmiştir. Söz konusu salgının, Zimbabwe'nin kuruluş sürecinde yaşanan sivil savaş döneminde ortaya çıktığı ve büyük ölçüde deri şarbonu vakalarından oluştuğu tespit edilmiştir. Bu vakalar, enfekte sığır çiftlikleri ile temas ve veteriner kontrol faaliyetleriyle ilişkilendirilmiştir. Günümüzde de Zimbabwe'de şarbon, çiftlik hayvanları ve vahşi doğada zoonotik bir tehdit olarak varlığını sürdürmektedir (Martin ve Friedlander, 2010).

Avrupa ve Kuzey Amerika'da ise şarbon vakaları genellikle sporadik olarak ortaya çıkmaktadır. Türkiye'de ise şarbon endemik bir hastalık olarak tanımlanmakta olup, yıllar içinde vaka sayılarında azalma gözlenmesine rağmen, halen önemli bir halk sağlığı tehdidi oluşturmaktadır. Özellikle kırsal alanlarda, hayvancılıkla uğraşan topluluklar arasında şarbonun görülme riski daha yüksek olup, hastalığın kontrolü ve eradikasyonu için veteriner hekimlik hizmetleri, hayvan aşılamaları ve epidemiyolojik izleme çalışmaları büyük önem taşımaktadır (Doğanay M., 2009).

Günümüzde şarbon hastalığı, oluşum kaynağına göre doğal yollarla ortaya çıkan şarbon ve biyoterörizm kaynaklı şarbon olmak üzere iki ana gruba ayrılmaktadır. Dünya genelinde insanlarda en yaygın görülen form, doğal yolla bulaşan şarbonudur (Doğanay vd., 2023).

Doğal yolla gelişen şarbonda enfeksiyon, enfekte hayvanlarla doğrudan temas veya bu hayvanlardan elde edilen materyaller aracılığıyla dolaylı olarak bulaşmaktadır. Bulaşma kaynağına bağlı olarak şarbon enfeksiyonları tarımsal, endüstriyel veya laboratuvar

kaynaklı olabilir. Endüstriyel kökenli şarbon, *Bacillus anthracis* sporlarıyla kontamine olmuş hayvansal ürünlerin—özellikle keçi kılı, yün, deri, post ve kemik gibi materyallerin—sanayi süreçlerinde işlenmesi sırasında meydana gelmektedir. Sporların deriye teması sonucu deri şarbonu, solunum yoluyla alınması halinde ise akciğer şarbonu gelişebilmektedir. Gelişmiş ülkelerde ithal edilen hayvansal ürünlere uygulanan dekontaminasyon işlemleri sayesinde bu enfeksiyonun görülme sıklığı önemli ölçüde azalmıştır (Doğanay vd. 2023, WHO 2008).

Tarımsal kaynaklı şarbon, enfekte hayvanlarla doğrudan temas sonucunda ortaya çıkar. Hastalıklı hayvanların kesilmesi, derisinin yüzülmesi veya etinin işlenmesi sırasında sporların deri ile teması deri şarbonuna yol açabilirken, enfekte etlerin tüketilmesi sindirim sistemi şarbonunun gelişmesine neden olabilir. Ülkemizde tespit edilen şarbon vakalarının büyük çoğunluğu tarımsal kaynaklı olup, özellikle hayvancılıkla uğraşanlar, kasaplar ve veteriner hekimler yüksek risk grubunda yer almaktadır. Deri şarbonunda insandan insana bulaş nadiren görülmekte olup, sindirim sistemi ve akciğer şarbonu vakalarında ise insandan insana bulaş bildirilmemiştir (Doğanay vd., 2023, Özkurt Z. vd., 2005).

Şarbon, dünya genelinde insidansı giderek azalan enfeksiyon hastalıkları arasında yer almakla birlikte, henüz tamamen eradike edilememiştir. *Bacillus anthracis* sporlarının çevresel etkilere son derece dirençli olması ve toprakta uzun yıllar canlı kalabilmesi, mevcut teknolojilerle hastalığın tamamen ortadan kaldırılmasını

güçleştirmektedir. Ancak, uygun kontrol ve önleme stratejileri ile enfeksiyonun yayılımı büyük ölçüde sınırlandırılabilir (Doğanay vd., 2023). Şarbon, her yaş grubunda ve her cinsiyette görülebilmekle birlikte, tarım ve hayvancılıkla uğraşan orta yaş grubundaki bireylerde daha sık rastlanmaktadır. Endemik bölgelerde yıl boyunca vakalar görülebilenken, ülkemizde şarbon olgularının yaz ve sonbahar aylarında daha yüksek oranda bildirildiği gözlemlenmektedir (Özkurt Z. vd., 2005).

Mikrobiyoloji

Bacillus anthracis, Gram-pozitif, aerop veya fakültatif anaerop özellik gösteren, endospor oluşturan bir basildir. Laboratuvar ortamında hazırlanan preparatlarda mikroskop altında genellikle zincirler halinde gözlenirken, kan, doku veya lezyon sıvılarından yapılan preparatlarda ikili ya da daha uzun zincirler halinde bulunabilir. Vejetatif formdaki *B. anthracis* basilleri uzun ve köşeli uçlara sahiptir. Serbest oksijen varlığında, her bir bakteri elipsoid şekilli bir spor oluşturur. Spor oluşumunu en iyi şekilde gözlemleyebilmek için bakterinin, 5 mg/L manganez sülfat içeren besiyerinde birkaç gün üretilip ardından düşük sıcaklıkta saklanması önerilmektedir. Sporlar genellikle bakterinin ortasında, bazen de subterminal bölgede yerleşir ve hücre şişmesine neden olmaz.

B. anthracis sporları, vejetatif formunun aksine, çevresel etkenlere karşı oldukça dirençlidir. Isı, soğuk, ultraviyole ışınları,

kuruluk, aşırı pH değışiklikleri, kimyasal dezenfektanlar ve diğer bakterilerin metabolik ürünleri gibi birçok olumsuz koşula dayanıklıdırlar. Sporlar, 140°C’de 30 dakika, 180°C’de ise 2 dakika içinde inaktive olmaktadır. Pratikte kullanılan birçok dezenfektana direnç göstermelerine karşın, yüksek konsantrasyonlardaki formaldehit (%5-10), glutraldehit (%2-4), hidrojen peroksit ve perasetik asit sporlar üzerinde etkili olmaktadır (Logan N. vd., 2011).

şarbon etkeni *Bacillus anthracis*, anaerop ortamda ve bikarbonat varlığında polipeptid yapıda bir kapsül oluşturur. Virülan suşların kapsül üretimi, %0,7 sodyum bikarbonat içeren besiyerine ekim yapılarak ve %5-7 oranında karbondioksit içeren atmosferde bir gece inkübasyonla gözlemlenebilir. Kapsül oluşturan *B. anthracis* kolonileri mukoid bir görünüme sahiptir. Bu kolonilerden hazırlanan preparatlarda kapsül, M’Fadyen polikrom metilen mavisi veya çini mürekkebi ile boyanarak gösterilebilir. Klinik örneklerden hazırlanan yaymaların polikrom metilen mavisi ile boyanması sonrasında mikroskop altında incelenmesiyle, mavi renkte boyanan basillerin çevresinde pembe renkte kapsüllerin saptanması (*M’Fadyen reaksiyonu*), *B. anthracis* enfeksiyonunu kuvvetle düşündürmelidir (Logan N. vd., 2011, WHO 2008).

B. anthracis, laboratuvar ortamında yaygın olarak kullanılan besiyerlerinde (kanlı agar, nutrient agar vb.) 37°C’de kolayca üreyebilir. Kolonileri mat görünümlü, düz, yapışkan yapıda olup, kanlı agarda beyaz veya gri-beyaz renkte ve düzensiz dalgalı kenarlara sahiptir. Hemoliz oluşturmaz veya çok zayıf hemoliz yapabilir. Ayrıca,

B. anthracis hareketsizdir ve penisilin ile gamma faja duyarlılık gösterir (WHO 2008).

Bu bakterinin üç farklı antijenik yapısı bulunmaktadır: polipeptid yapıda kapsül, polisakkarit yapıda somatik antijen ve kompleks protein yapısında toksin. Virülansın belirlenmesinde kapsül ve toksin temel rol oynar. *B. anthracis*, bu virülans faktörlerini kodlayan iki farklı plazmidde sahiptir; toksinler *pXO1* plazmidinde, kapsül üretimi ise *pXO2* plazmidinde kodlanmıştır. *pXO2* plazmidini kaybeden suşlar kapsül oluşturamaz ve virülanslarını kaybederler. Ayrıca bazı *B. anthracis* suşlarında, peptidoglikan tabaka üzerinde *S* tabaka adı verilen proteinöz bir yapı bulunur. Bu yapı, kapsül oluşumundan önce bakterinin kompleman sistemine karşı korunmasına yardımcı olur (Logan N. vd., 2011, WHO 2008).

Patogenez

B. anthracis sporları insan vücuduna farklı yollarla girebilir. Deri yoluyla bulaşma, kaşıma, çizik veya kesik gibi küçük travmaların yanı sıra organizmanın kıl foliküllerini istila etmesiyle gerçekleşebilir. Sporların solunması ile akciğerlere ulaşması sonucu inhalasyon şarbonu, enfekte hayvan etlerinin tüketilmesiyle ise gastrointestinal şarbon gelişebilir. Ayrıca, doğrudan parenteral enjeksiyon yoluyla da bulaşma meydana gelebilir.

Doğada şarbon vakalarının büyük çoğunluğu otçul hayvanlarda görülmektedir. Hayvanlar, toprakta bulunan sporları içeren otları

tüketerek enfekte olur ve enfeksiyon gastrointestinal yolla yayılır. Enfekte sporlar bağırsak lenfoid dokularına, özellikle de Peyer plaklarına ulaşarak organizmanın sistemik yayılımını başlatır. Yapılan in vitro çalışmalar, M hücrelerinin bakteri alımında rol oynadığını ve organizmanın lenfatik sisteme geçişine aracılık ettiğini göstermektedir. (Tonry J vd., 2013). İnsanlarda gastrointestinal şarbon, kontamine ve az pişmiş etin tüketilmesiyle meydana gelir. Enfeksiyonun ilerleyen aşamalarında organizma mezenterik lenf düğümlerine taşınarak hemorajik mezenterik adenit, asit ve sepsisemiye yol açabilir.

Deri şarbonu iki mekanizma ile gelişebilir. Enfeksiyonun, ciltteki sıyrık ve yaralardan giriş yaptığı düşünülse de organizmanın kıl foliküllerini doğrudan istila edebildiği gösterilmiştir (Zakowska D vd., 2012). Cilt altına giren *B. anthracis* sporları vejetatif formlara dönüşerek çoğalmaya başlar. Antifagositik kapsül üretimi organizmanın lokal yayılımını kolaylaştırırken, toksin üretimi belirgin ödem ve doku nekrozuna neden olur. Klinik olarak, geniş ödemle çevrili siyah nekrotik lezyon (eskar) deri şarbonunun karakteristik bulgusudur.

İnhalasyon şarbonunda, sporlar terminal bronşiyollere ve alveollere ulaşarak burada dendritik hücreler aracılığıyla mediastinal lenf düğümlerine taşınır (Shetron LM vd., 2010). Enfeksiyonun ilerlemesiyle bakteriler burada çoğalarak hemorajik mediastinit tablosuna yol açar. Daha nadir olarak, solunan sporlar burun, farenks veya larenksi enfekte edebilir ya da primer menenjitte neden olabilir. (Holty JE vd., 2006) 5 mikrondan büyük şarbon sporları genellikle üst solunum yollarında tutulur ve mukosilyer temizleme mekanizması ile

uzaklaştırılırken, 1-5 mikron boyutundaki sporlar alveoler kanallara ve alveollere yerleşebilir. Bu sporlar alveolar makrofajlar tarafından fagosite edildikten sonra mediastinal lenf düğümlerine taşınarak burada çoğalır ve yaygın enfeksiyona yol açar. (Druett HA vd., 1953). Tedavi edilmemiş mediastinal enfeksiyonlarda bakteriyemi kaçınılmaz bir komplikasyon olarak ortaya çıkar (Thomas R vd., 2010).

Parenteral yolla bulaş ise genellikle kontamine eroinin enjeksiyonu sırasında meydana gelir. Bu durumda, enfeksiyon transkutanöz veya intravenöz yolla gelişebilir (Ringertz SH vd., 2000).

Şarbon, giriş yolu ne olursa olsun, hızlı bir şekilde sistemik hastalığa ilerleyebilir. Özellikle inhalasyon şarbonu, erken dönemde tedavi edilmediği takdirde yüksek mortalite ile seyreden yaygın enfeksiyon tablosuna neden olur. Hastalığın ilerleyen aşamalarında mediastinum, meninksler ve bağırsaklar gibi dokular belirgin hemorajik inflamasyon gösterir.

Şarbon etkeni olan *B. anthracis*'in virülans için poli-D-glutamik asit kapsülü ve üç temel proteine (ödem faktörü [EF], letal faktör [LF] ve koruyucu antijen [PA]) sahip olması gereklidir. Virülans, konak hücrelere yapışmayı sağlayan hücre yüzeyi proteini BslA tarafından daha da artırılmaktadır (Ebrahimi CM vd., 2009, Wang Y vd., 2016). Bunun dışında bazı ek virülans faktörleri önerilmiş olsa da bunların spesifik patolojik olayları indüklediği tam olarak kanıtlanmamıştır. Bakteri, in vitro ortamda çeşitli metabolik değişikliklere uğramaktadır (Laut CL vd., 2022).

Toksin ve kapsül üretimi pX01 ve pX02 olan iki plazmid tarafından kontrol edilir. PX01 (184.5 kbp), İki ekzotoksinin bileşenlerinin üretimi için gereklidir. PX02 (95.3 kbp) ise Poli-D-glutamik asit kapsülünün sentezinden sorumlu genleri içerir. Şarbona bağlı morbidite ve mortalite, Koruyucu antijen (PA), Ödem faktörü (EF) ve Letal faktör (LF) olarak bilinen üç bileşenli iki toksinin üretimini gerektirir (Dixon TC vd., 1999). Bu toksinlerin üretimi, pX01 plazmidinde kodlanan şarbon toksin aktivatör geni (AtxA) tarafından düzenlenir (Hammerstrom TG vd., 2011). Konak ortamında CO₂ ve HCO₃⁻ konsantrasyonlarının artması, AtxA aktivitesini artırarak toksin üretimini uyarır. Toksinler, enfeksiyonun erken döneminde konak bağışıklık yanıtını baskılar ve enfeksiyonun ilerleyen safhalarında bakterinin kan dolaşımında yüksek konsantrasyonlara ulaşmasıyla ölüme yol açar. Poli-D-glutamik asit kapsülü, fagositoza karşı koruyucu bir bariyer görevi görür ve zayıf bir antijenik yapıya sahiptir (Mikesell P vd., 1983). pX02 plazmidini taşımayan suşlar kapsül oluşturamaz ve polimorfonükleer lökositler tarafından hızla fagosite edilir. Kapsül sentezi AtxA tarafından dolaylı olarak kontrol edilir ve bu mekanizma, patogeneizde rol oynayan çeşitli kromozomal genlerin düzenlenmesi ile ilişkilidir (Furuta Y vd., 2021).

Koruyucu antijen (PA), bağışıklık sistemi tarafından tanınan antijenik bir yapıdır ve PA'ya karşı gelişen antikorlar, şarbon enfeksiyonuna karşı güçlü bir koruma sağlar (Bradley KA vd., 2001). PA, iki ana toksinin bağlanma birimi olup, konak hücre yüzeyinde bulunan ANTXR1 (tümör endotelyal belirteç 8) ve ANTXR2

proteinlerine tutunur (Bradley KA vd., 2001, Scobie HM vd., 2003). ANTXR2'nin farklı varyasyonları, bireylerin hastalığa duyarlılık derecesini belirleyebilir (Ramachandran G vd., 2015). PA, hücre yüzeyine bağlandıktan sonra proteolitik olarak parçalanır ve iki temel işlev kazanır: hücre zarında katyon seçici bir kanal oluşturmak üzere heptamerler halinde polimerize olmak ve Letal Faktör (LF) ya da Ödem Faktörü (EF) ile bağlanarak bu toksinlerin sitozole girişini sağlamak (Singh Y vd., 2021). Ayrıca, LF'nin N-terminal bölgesine sentetik olarak başka proteinler eklenirse, bu proteinler de sitozole geçebilir. Bu mekanizma, çeşitli terapötik ajanların hücre içine taşınması amacıyla araştırılmaktadır (Liu W ve Nestorovich EM 2021).

LF, çinko bağımlı bir metalloproteaz olup, mitojenle aktive olan protein (MAP) kinaz 1 ve 2'yi parçalayarak bu kinazların inaktivasyonuna ve MAP kinaz sinyal iletim yolunun baskılanmasına neden olur (Duesbery NS vd., 1998). Bu baskılanma, NADPH oksidazın montajını sağlayan yukarı akış sinyal yollarının da inhibisyonuyla sonuçlanır.

EF, kalsiyuma bağımlı ve kalmodulin ile stabilize edilen bir toksindir (Leppa SH 1982). Adenozin trifosfatı (ATP), halkasal adenozin monofosfata (cAMP) son derece etkili bir şekilde dönüştürerek kinaz A sinyal yolunu aktive eder ve böylece birçok hücrel fonksiyonun düzenlenmesine katkıda bulunur.

Enfeksiyonun erken evrelerinde LF ve EF, doğuştan gelen bağışıklık mekanizmalarını bozarak bakterinin çoğalmasını ve vücuda yayılmasını kolaylaştırır (Moayeri M vd., 2015). Nötrofiller,

makrofajlar ve dendritik hücreler bu toksinlerden etkilenir. Nötrofillerde kemotaksi, fagositoz, sitokin üretimi ve süperoksit üretimi baskılanır (During RL vd., 2005). Makrofajlar ise bakterileri öldürme yetilerini kaybeder ve programlanmış hücre ölümüne uğrar (Fink SL vd., 2008). Organlara özgü metabolik değişiklikler de bağışıklık sisteminin işlev kaybı ile ilişkilidir.

Hastalığın ileri evrelerinde toksinler hücre içinde yaygın olarak etkilidir ve bu aşamada tedavi her zaman başarılı olmayabilir. Kan dolaşımındaki toksin seviyeleri oldukça yüksektir ve bakteriler öldürülse bile toksinlerin yol açtığı sistemik etkiler devam edebilir. Deneysel hayvanlarında, bakteriyel konsantrasyon kan dolaşımında 1 milyon organizma/mL'ye ulaştığında antibiyotik tedavisi uygulanırsa dahi hayvanlar hayatını kaybetmiştir (Keppie J vd., 1955). Ayrıca, bu aşamada kan dolaşımından izole edilen steril plazma sağlıklı kobaylara enjekte edildiğinde ölümcül toksik sendrom yeniden ortaya çıkmıştır (Hanna P. 1999).

Deneysel çalışmalarda hem ET hem de LT vasküler kollapsa yol açmaktadır. ET, çoklu organ hemorajisine neden olurken, LT özellikle miyokard ve düz kas dokusunu hedef alır. LT ayrıca akciğer hasarı oluşturabilir. ET'nin etkileri daha az araştırılmış olsa da bazı çalışmalar ET'nin hepatositler üzerindeki etkileri yoluyla ölümcül olabileceğini düşündürmektedir (Hicks CW vd., 2011, Lehmann M vd., 2009).

Bu toksinlerin yarattığı sistemik etkiler göz önüne alındığında, şarbonda erken teşhis ve hızlı tedavi hayati önem taşımaktadır.

Klinik

Şarbon 1800'lü yıllardan beri insan ve hayvanlarda iyi tanımlanmış bir hastalıktır. Şarbon, sporların organizmaya girişine göre üç ana klinik sendromla ortaya çıkar: deri şarbonu, akciğer şarbonu ve sindirim sistemi şarbon (LaForce FM 1994). Ayrıca, enjeksiyon yoluyla kullanılan uyuşturucularla ilişkili vakalar bildirilmiş olup, bu durumda klinik tablo klasik deri şarbonundan farklı özellikler göstermektedir.

1. Deri Şarbonu: Deri şarbonu, hastalığın en yaygın görülen formudur. *B. anthracis* sporlarının deriye subkutan yolla girmesiyle gelişir (Wenner KA vd., 2004). Genellikle enfekte hayvanlar veya hayvansal ürünlerle temas sonucu bulaşır. Derideki kesik ve sıyrıklar, enfeksiyona duyarlılığı artırır. Sporlar, deriye girdikten sonra çoğalır ve antifagositik kapsül üretimi sayesinde lokal yayılım gösterir. İnkübasyon süresi genellikle 5 - 7 gün olmakla birlikte, 1 - 12 gün arasında değişebilir (Carucci JA vd., 2002). Deri şarbonu lezyonlarının %90'dan fazlası yüz, boyun, kollar ve eller gibi açıkta kalan bölgelerde ortaya çıkar. Hastalık başlangıçta kaşıntılı, küçük ve ağrısız bir papül olarak başlar. Hızla büyüyerek merkezi bir vezikül veya bül oluşturur ve ardından nekrotik bir ülser gelişir. Ülserin ortasında karakteristik siyah bir eskar bulunur. Toksin salınımı, lezyonun çevresinde belirgin ödemin oluşmasına neden olur (Eshraghi B vd., 2020). Bölgesel lenfadenopati ve lenfanjit sıklıkla eşlik eder. Göz kapaklarının etkilendiği vakalarda palpebral ödem ve nekroz gelişebilir. Deri şarbonu çoğu vakada sistemik belirtiler olmadan seyreder. Ancak bazı hastalarda ateş, halsizlik ve baş ağrısı gibi semptomlar eşlik edebilir.

340 erişkin hastanın incelendiği bir çalışmada, hastaların %39'unda ateş veya üşüme, %11'inde yorgunluk ve grip benzeri semptomlar, %10'unda ise baş ağrısı bildirilmiştir (Hendricks K vd., 2022). Çocuklarda sistemik semptomlar daha az görülmektedir. Önemli komplikasyonlar arasında hava yolu obstrüksiyonu (baş ve boyun tutulumu olan hastalarda), sepsis sendromu ve menenjit yer alır. Hastaneye yatırılan deri şarbonu hastalarının yaklaşık %10'unda sekonder menenjit geliştiği bildirilmiştir (Hendricks K vd., 2022). Baş-boyun tutulumu, sepsis veya menenjit bulguları olan hastalar kötü prognoz açısından dikkatle değerlendirilmelidir.

Uygun tedavi verilmediğinde mortalite oldukça yüksektir. Ancak sağlık hizmetlerine erişimin iyi olduğu bölgelerde ölüm oranı belirgin şekilde azalmaktadır. Örneğin, Ülkemizde yapılan bir çalışmada, şok, sepsis, menenjit veya pulmoner tutulum olmadan izlenen 66 hastanın tamamı uygun tedaviyle iyileşmiştir (Kayabas U vd., 2012). Yine ülkemizde yapılan başka bir çalışmada 85 hastada, %2,4 (iki hasta) ölümle sonuçlanmıştır (Karahocagil MK vd., 2008).

2. Akciğer şarbonu, *B. anthracis* sporlarını içeren partiküllerin solunmasıyla meydana gelir. Bu, genellikle yün, saç veya deriler gibi kontamine hayvansal ürünlerle çalışırken şarbon sporlarının aerosolleşmesiyle oluşur. Ayrıca, biyolojik silah olarak kullanılmak üzere kasıtlı olarak yayılan sporların solunması da bu enfeksiyona yol açabilir. 5 mikrondan büyük hava partikülleri, genellikle nazofarenkste fiziksel olarak hapsolür ya da mukosilier sistem tarafından temizlenir. Buna karşın, 5 mikrondan küçük partiküller alveolar kanallara ya da

alveollere yerleşebilir (Brachman P ve Kaufmann A 1998, Druett Ha vd., 1953). *B. anthracis* sporları, alveolar makrofajlar tarafından fagosite edilerek, mediastinal lenf düğümlerine taşınır. Burada sporlar çoğalır ve toksin salgılar, bu da akciğerleri drene eden torasik lenf düğümlerinde hemorajik nekroza yol açar ve bazen nekrotizan pnömoni gelişir (Abramova FA vd., 1993). Mikroorganizmalar, kan dolaşımına karışarak bakteremiye ve birçok vakada menenjitte neden olabilir. İnhalasyon şarbonunun ortalama inkübasyon süresi yaklaşık 7-9 gündür (Hendricks K vd., 2022). Ancak hem çok kısa hem de çok uzun inkübasyon süreleri rapor edilmiştir. 1979 yılında Sverdlovsk'taki şarbon salgınında, mortal seyreden vakalarda inkübasyon süresi 43 güne kadar uzamıştır (Meselson M vd., 1994). Buna karşın, tek bir vaka raporunda, inkübasyon süresinin bir gün kadar kısa olabileceği bildirilmiştir (Brachman PS 1980).

Akciğer şarbon hastalığının seyri genellikle iki aşamalıdır. Hastalığın prodromal semptomları, nonspesifik ve değişken olup, değerlendirmeyi ve tanıyı zorlaştırır (Plotkin Sav vd., 1960, Borio L). Myalji, ateş ve halsizlik gibi erken semptomlar yaygındır ve viral solunum yolu enfeksiyonlarını taklit edebilir. Bunun yanı sıra, viral enfeksiyonla daha az ilişkili olan semptomlar olan bulantı, hemoptizi, dispne, odinofaji veya göğüs ağrısı da görülebilir (Holty JE vd., 2006). Prodromal semptomlar ortalama 4-5 gün sürer. Fulminant aşama, hızla ilerleyen solunum semptomları, şiddetli dispne, hipoksemi ve şok ile karakterize edilen felakete yol açan bir hastalıktır (Inglesby TV vd.,

2002). Bu durum, birkaç gün içinde çok yüksek bir mortalite oranına yol açar.

Herhangi bir şarbon türünde olduğu gibi, hematojenik yayılma, diğer organ sistemlerinde lezyonlara yol açabilir, bunlar arasında hemorajik menenjit ve submukozal gastrointestinal lezyonlar da bulunur (Abramova FA vd., 1993). İnhalasyon şarbonlu hastaların yaklaşık üçte biri ile yarısı, sekonder menenjit geliştirir (Abramova FA vd., 1993, Hendricks K vd., 2022).

Görüntülemeler, tanıyı koymada yardımcı olabilir. Hastalarda plevral effüzyon yaygındır. Mediastenit nedeniyle mediastinal genişleme, inhalasyon şarbonunun klasik bir bulgusu olarak kabul edilir (Kyriacou DN vd., 2004). İnhalasyon şarbonunda görülen diğer göğüs radyografik bulgular arasında hilus anormallikleri, pulmoner infiltratlar ve konsolidasyonlardır (Jernigan JA vd., 2001).

Akciğer şarbonu mortalitesi yüksek bir hastalıktır; 2001 biyoterörizm olayında hayatta kalan 6 kişi hariç, mortalite oranı %92 olarak tespit edilmiştir (Holty JE vd., 2006).

3. Sindirim Sistemi Şarbonu gastrointestinal ya da orofaringeal şarbon olarak iki klinik formda görülebilir. B. anthracis'in, ağızdan asendan kolona kadar olan tüm sindirim sistemi bölgelerini enfekte edebildiği bildirilmiştir. Şarbon hastalığı, şarbonla enfekte olmuş hayvanlardan yeterince pişmemiş etin tüketilmesi ile gelişir ve genellikle aile içi kümelenmeler ya da tek kaynaktan çıkan salgınlar şeklinde görülür.

Gastrointestinal tutulum, orofaringeal hastalıktan daha yaygın olabilir, ancak bu durum sıklıkla tıbbi olarak hizmet alamayan bölgelerde meydana geldiğinden, görülme sıklığı muhtemelen yeterince tahmin edilememektedir. İnkübasyon süresi 1-6 gün arasında değişmektedir (Beatty ME vd., 2003). Alınan sporlar, sindirim sistemi epitelini enfekte eder. Nekrotizan ülserler, genellikle deri üzerindeki eskarlarla benzer şekilde, enfekte olmuş bağırsak segmenti ve yakınındaki mezenterin etrafını saran geniş bir ödem ile birlikte görülür; mezenterik lenf nodları büyümüş ve kanamalı olabilir (Kanafani ZA vd., 2003). Ülserasyonlar, mide, özofagus ve duodenumda meydana gelebilir ve gastrointestinal kanamaya yol açabilir. Gastrointestinal şarbonun vaka mortalite oranı, %4 ile %60 arasında değişmektedir (Sirisanthana T ve Brown AE 2002).

Hastalık genellikle asteni, baş ağrısı, düşük dereceli ateş, yüz kızarması ve konjonktivit ile başlar. Ardından, değişken şiddette karın ağrısı, bulantı, kusma ve daha az sıklıkla diyare gelişir. Tipik olarak, bu aşamada hastalarda asit ve intravasküler sıvı kaybı görülür. Sonrasında karın ağrısı daha şiddetli hale gelir, asit birikimi ve hipotansiyon ilerler. Cerrahi müdahalede, distal ince bağırsak ve/veya proksimal kolonda segmental hastalık bulunur.

Orofaringeal tutulum daha nadir olup, yine pişmemiş, kontamine olmuş etin tüketilmesinin ardından gelişir. Ödemli lezyonlar, bir ile iki hafta arasında ilerleyerek, üzeri psödomembranla kaplanmış nekrotizan ülserlere dönüşür. Orofaringeal bölgede ve boyunda ödem ve ağrılı şişlikler gelişebilir, bunun yanında servikal lenfadenopati,

farenjit ve ateş de görülebilir (Sirisanthana T ve Brown AE 2002, Beatty ME vd., 2003, Sirisanthana T vd., 1984). Bu hastalıktan kaynaklanan mortalite, parenteral antibiyotik tedavisine rağmen yüksek olabilir (Sirisanthana T vd., 1984).

Şarbon menenjit; deri, akciğer ve barsak gibi primer yerleşim odaklarından lenfohematojen yolla gelişmektedir (Caffes N vd., 2022). Klinik tablo akut hemorajik menenjit ile karakterize olup hastaların kliniğinde ateş, baş ağrısı ve meningeal irritasyon bulguları bulunur (Hendricks K vd., 2022). Refrakter nöbetler, kranial sinir felçleri ve miyoklonus gibi nörolojik belirtiler de bildirilmiştir (Lanska DJ 2002).

Şarbon sepsisi; daha çok organ yerleşimleri sonucu gelişir. Deri şarbonu nadiren sepsise neden olur. Kliink tablo oldukça ağır olup diğer sepsislerden ayırt etmek zordur. Ancak hastanın öyküsü ve primer enfeksiyon odağının belirlenmesi tanıyı kolaylaştırır. Hastalık yüksek ateş ve toksemi ile seyrederek şok, koma ve ölümlle sonuçlanır (Doğanay M, 2009).

Tanı ve Ayırıcı Tanı

Şarbonun klinik tanısında, yalnızca Batı ülkelerinde değil, aynı zamanda endemik bölgelerde de giderek daha fazla zorlukla karşılaşılmaktadır. Bu, hastalığın prevalansının azalması ve klinik belirtilerin bazı enfeksiyonlarla örtüşmesi nedeniyle tanısal güçlüklerin yaşanmasına neden olmaktadır. Şarbon lezyonlarının değerlendirilmesinde, özellikle lezyonun boyutuna bağlı olarak ödem

oranının ve veziküler sıvıdan veya sürüntü örneğinden yapılan Gram boyama sonucunda bolca gram-pozitif basil ve az sayıda lökositin gözlemlenmesi kritik bir öneme sahiptir. Bu bulgular, şarbon tanısına yönelik önemli bir işaretçidir. Ancak, şarbonun alışılmadık lezyonları, genellikle nadiren karşılaşılan diğer hastalıklarla benzerlik gösterebileceğinden ayırıcı tanı, daha karmaşık hale gelmektedir. Bu durumda, şarbon lezyonlarının ayırıcı tanısında önemli bir kriter olarak, ağrısız lezyon olması öne çıkmaktadır. Şarbonun tanısında dikkat edilmesi gereken bir diğer önemli nokta, ilgili lenf nodlarında hassasiyetin gözlemlenmesidir. Şarbonlu hastalarda, lezyonla ilişkili bölgedeki lenf nodlarının genellikle büyümüş ve hassas olduğu gözlemlenmektedir (Martin GJ, 2010).

Deri şarbonu, lezyonun tipik görünümü sayesinde kolayca tanınır. Ayırıcı tanıda karbonkül, erizipel, selülit, nekrotizan selülit, primer sifiliz şankırı, orf, tularemi ve tropikal ülser gibi hastalıklar dikkate alınmalıdır. Kesin tanı, lezyondan alınan örneklerde gram pozitif kapsüllü basillerin tespiti ve kültürde *Bacillus anthracis* izolatının elde edilmesiyle konur. Direkt preparat ve kültür için uygun materyal, erken evrelerde veziküler sıvıdan alınır. Eski lezyonlarda ise eskar, bir forseps ile kaldırılarak kapiller tüp yardımıyla örnek alınır (Carucci JA vd., 2002, Doğanay M vd., 2023).

Akciğer şarbonunun başlangıç belirti ve semptomları genellikle nonspesifiktir ve bu aşamada atipik pnömoniler ile karışabilir. Şarbon sporlarıyla karşılaşma öyküsünün bilinmesi ve akciğer şarbonundan şüphelenilmesi, erken tanının koyulmasına yardımcı olur. İleri

evrelerde kardiyopulmoner kollaps ve mediastinal genişleme görülür. Bu dönemde, akut bakteriyel mediastinitin yanı sıra mediastinal genişlemeye yol açan aort anevrizma rüptürü, superior vena kava sendromu ve sarkoidoz gibi durumlar da ayırıcı tanıda göz önünde bulundurulmalıdır. Bu hastalarda balgam ve kan kültürlerinde *B. anthracis* izolatu elde edilmesiyle kesin tanı konur (Bell David M vd., 2002). Ayrıca pulmoner efüzyon veya bronşiyal biyopsi örneklerinde yapılan immünohistokimyasal boyama ya da PCR testleri tanıda önemli bir rol oynar (Logan vd., 2011, WHO 2008).

Orofarengeal şarbonun ayırıcı tanısında streptokok tonsillofarenjit, Ludwig anjini, Vincent anjini, parafarengeal apse ve derin boyun enfeksiyonları dikkate alınmalıdır. Orofarengeal lezyonlarda gram pozitif, kapsüllü basillerin tespiti ve kültürde *B. anthracis* üretilmesiyle kesin tanı konur. Barsak şarbonu ise, besin zehirlenmeleri, akut batın sendromu ve diğer nekrotizan ishallerle karışabilir. Kesin tanı, dışkı, kusmuk veya asit sıvısında *B. anthracis* üretilmesi ile konur. (WHO 2008, Bell vd., 2002).

Menenjit olguları, subaraknoid kanama ve diğer hemorajik menenjit yapan hastalıklarla karışabilir. Tanı, beyin omurilik sıvısında gram pozitif kapsüllü basillerin gösterilmesi ve kültürde bakterinin izolasyonu ile konur. Sepsis olgularında ise, primer lezyon belirliyse şarbon sepsisi tanısı koymak kolaydır. Ancak, primer lezyon belirlenemediğinde, diğer bakteriyel sepsisten klinik olarak ayırt edilmesi güçtür. Tanı, bos ve kan kültüründe *B. anthracis* izolasyonu

veya PCR ile bakteri DNA'sının tespitiyle konur (WHO, 2008, Logan vd., 2011).

Serolojik olarak, PA ve LF'ye karşı antikor titresindeki artışın ELISA ile gösterilmesi tanıda yardımcı olur. İdeal olarak, 2-4 hafta aralıklarla alınan iki veya daha fazla serum örneğinde antikor titre artışının saptanması tanı koydurur. Eğer yalnızca tek serum örneği alınacaksa, semptomların başlamasından bir hafta veya daha sonra alınması önerilir (WHO, 2008).

Prognoz

Şarbonun prognozu, erken tanı konulması, uygun antibiyotik tedavisi ve destekleyici tedavi ile büyük ölçüde iyileştirilebilir. Özellikle, sekonder bakteriyemi ve sistemik yayılım gelişmeden önce tanı konulup tedaviye başlanması halinde, hastalığın tüm formları tedavi edilebilir. Bununla birlikte, deri dışı şarbon vakalarında doğru tanının konması genellikle zor olup, bu nedenle mortalite oranları daha yüksektir. Şarbonun üç klinik formu da öldürücü potansiyele sahiptir, ancak deri şarbonu çoğunlukla kendiliğinden iyileşebilir. Tedavi edilen hastalarda ölüm oranı erken müdahale ile %1'in altında iken, tedavi edilmeyen vakalarda bu oran %10-20 arasında değişmektedir. Tekrarlayan enfeksiyonlar nadiren görülse de bu tür vakalar kazanılan bağışıklığa bağlı olarak daha hafif seyreder (Gold H, 1955). Antibiyotik öncesi dönemde, akciğer şarbonu ölümle sonuçlanıyordu. 1900-2005 yılları arasında yapılan bir derlemede, 82 akciğer şarbonu vakasında,

antiserum ve/veya antibiyotik tedavisi uygulanmasına rağmen %92 mortalite oranı bildirilmiştir (Holty JE vd., 2006). Amerika Birleşik Devletleri'ndeki 2001 şarbon saldırısında, agresif yoğun bakım tedavisine rağmen 11 inhalasyon şarbonu vakasından 5'i (%45) hayatını kaybetmiştir. İnhalasyon şarbonunda erken tanı, antibiyotik tedavisinin başlatılması ve agresif yoğun bakım tedavisi hayati önem taşımaktadır (Martin GJ vd., 2010). Tekrarlayan enfeksiyonlar nadiren rapor edilmekte olup, bu vakalar kazanılan bağışıklığa göre genellikle daha hafif seyreder (Gold H, 1955).

Şarbon menenjitleri oldukça kötü prognoza sahiptir. Menenjit belirtileri başladıktan sonra, vakaların %75'i ilk 24 saat içinde, %95'i ise toplamda kaybedilir. Gastrointestinal şarbonunda ise ölüm oranı, tedaviye rağmen %25 ile %75 arasında değişmektedir. Gastrointestinal şarbonunda, nekrotik ve hemorajik barsak lezyonları nedeniyle büyük rezeksiyonlar gerekebilir (Doğanay M, 2009). Ülkemizden bildirilen şarbon vakalarını içeren bir çalışmada, toplamda 426 vaka incelenmiş olup, deri şarbonunda mortalite oranı %0,96, gastrointestinal şarbon için %37,5, şarbon menenjitleri için ise %100 bulunmuştur. Bu çalışmada toplamda 12 ölüm (%2,8) bildirilmiştir. Deri şarbonunda görülen dört ölümün ikisi sepsis, diğer ikisi ise yaygın ödem, toksemi ve hava yolu obstrüksiyonu nedeniyle gerçekleşmiştir. Aynı çalışmada, on vakada göz kapağı deformitesi ve ektropiyon, yedi vakada hava yolu obstrüksiyonu, derin doku nekrozu, üç vakada toksemik şok ve sepsis, iki vakada pnömoni, süperenfeksiyon ve erken doğum, bir vakada ise temporal arter tutulumu ve menenjit bildirilmiştir (Metan G ve

Doğanay M, 2009). Şarbon menenjitisi ile ilgili ¼lkemizden yapılan vaka bildirimlerinde, tedaviye rağmen %100 mortalite ile sonuđlanmıŐtır (Leblebicioğlu H, 2006, Metan G, vd., 2009).

Tedavi

Deri Şarbonu dışında kalan t¼m Şarbon formlarında, enfeksiyonun yayılmasını engellemek ve ¼l¼m oranlarını d¼Ő¼rmek adına hızlı ve uygun antibiyotik tedavisinin başlanması son derece kritiktir. Penisilin, 1940'lı yıllardan bu yana Şarbonun t¼m klinik formlarında tedavi için tercih edilen ilk antibiyotik olmuştur. Bununla birlikte, son yıllarda Şarbon etkeni olan *Bacillus anthracis* suşlarında artan antibiyotik direnci rapor edilmiştir. Ancak, *B. anthracis* genellikle tetrasiklin, makrolid, aminoglikozit, florokinolon, karbapenem, klindamisin, rifampisin, kloramfenikol ve birinci kuşak sefalosporin gibi geniş bir antibiyotik yelpazesine duyarlıdır (Coker P, 2002).

Bacillus anthracis suşlarının doğal olarak izole edilmesi durumunda, ¼zellikle kromozomal kaynaklı zayıf ve ind¼klenebilir Beta-laktamaz ve sefalosporinaz ¼retimine rağmen, penisilin tedavisi sırasında direnç gelişimi ¼ok nadir g¼zlemlenmiŐtir. D¼nya genelinde penisilin direncinin artmaya başladığı ve bazı b¼lgelerde %10 seviyelerine ulaŐıđı bildirilmiş olsa da doğal deri Şarbonu vakalarının tedavisinde antibiyotik duyarlılık testlerinin yapılması ve hastaların yakın takibi ile birlikte penisilinler hala birinci tercih olarak kullanılmaktadır (Stern EJ, 2008). ¼rneđin, T¼rkiye'deki bir ¼alıŐmada,

Metan ve arkadaşlarının incelediği toplam 105 insan izolatında penisilin direncine rastlanmamıştır (Metan G, 2009).

Deri şarbonu hastalar için sistemik semptomlara dair kanıtları olsa bile antimikrobiyal monoterapi ile tedavi önerilmektedir. Antitoksin, antimikrobiyal ajanların bulunmadığı nadir durumlarda alternatif bir tedavidir. Deri şarbonunun antimikrobiyal tedavisi için doksisisiklin, minosiklin (sadece gebe olmayan kişiler için), siprofloksasin veya levofloksasinden birisi seçilebilir. Duyarlılık testi sonuçları mevcut olduğunda, ampirik olarak seçilen etkenin aktivitesi doğrulanmalıdır. İzolat penisilin ve ampisiline karşı belgelenmiş duyarlılığa sahipse, amoksisilin ve penisilin-VK da birinci basamak seçeneklerdir. Hafif şiddetli deri şarbonu vakalarında tedavi olarak, prokain penisilin 800.000 ünite, 12-24 saatte bir intramüsküler (IM) olarak veya penisilin V 500 mg, her 6 saatte bir oral olarak veya amoksisilin 500 mg, her 8 saatte bir oral olarak, 7-10 gün süreyle uygulanabilir. Ancak ağır deri şarbonu vakalarında, sistemik bulgular, yaygın ödem veya baş-boyun-yüz lezyonlarının varlığında tedavi intravenöz (IV) kristalize penisilin ile başlanmalıdır. Bu tedavi, semptomlar düzeline ve ateş düşene kadar, günlük 20-24 milyon ünite dozlarında uygulanmalıdır. Eğer gerekirse, alternatif antibiyotiklerle kombinasyon tedavisi de düşünülmelidir. Semptomların iyileşmesinin ardından, prokain penisilin intramüsküler olarak, ya da oral penisilin V veya amoksisilin ile tedaviye devam edilebilir. Eğer deri şarbonu vakasında penisilin kullanılamazsa, alternatif olarak 750 mg siprofloksasin, günde iki kez veya 100 mg doksisisiklin, günde iki kez

oral yolla kullanılabilir. İlk antibiyotik uygulamasından 24-48 saat sonra deri lezyonlarında bakteri ürememeye başlar. Lezyondaki enflamasyonun devam etmesi ve lokal yangının sürmesi, bakteriyel toksinlerin etkisinden kaynaklanmaktadır. Biyoterörizm şüphesi taşıyan deri şarbonu vakalarında, olası penisilin direnci nedeniyle 60 günlük tedavi planında siprofloksasin ve doksisisiklin gibi antibiyotiklerin kullanılması önerilmektedir. Deri şarbonu tedavisinde, antibiyotiklerden yalnızca biri kullanılabilir, ancak Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ), hayatı tehdit eden diğer şarbon formları veya deri şarbonunun ciddi sistemik komplikasyonları mevcutsa, intravenöz penisilin ile birlikte bir veya iki etkili antibiyotiğin kombinasyon halinde kullanılmasını tavsiye etmektedir (WHO, 2008).

Akciğer şarbonu genellikle mortalitesi yüksek bir hastalıktır ve bu durumda agresif antibiyotik tedavisi, yoğun vazopresör tedavi, ventilatör desteği ve yoğun bakım takibi gereklidir. Akciğer şarbonu tedavisinde, florokinolonlar veya doksisisiklin ile birlikte klindamisin, karbapenem, rifampisin, vankomisin, penisilin, ampisilin, kloramfenikol, linezolid, aminoglikozitler veya klaritromisin gibi antibiyotikler tek başına veya kombinasyon halinde kullanılabilir. Klindamisin, şarbon basilinin ekzotoksin üretimini azaltarak tedaviye olumlu katkı sağladığı düşünülmektedir. Ayrıca, toksin sentezini engellediği düşünülen diğer antibiyotikler (doksisisiklin, rifampisin, klaritromisin) de bu amaçla kullanılabilir.

Şarbon menenjitinde tedaviye kristalize penisilin, rifampisin, vankomisin, meropenem veya kloramfenikol gibi antibiyotiklerden bir

veya birkaçının eklenmesi önerilebilir. Doksisisiklin, BOS geçişinin zayıf olması nedeniyle menenjit tedavisinde tercih edilmez. Bu tür vakalarda florokinolonlar daha uygun bir seçenek olabilir. Penisilin allerjisi olan şarbon menenjitli hastalarda ise, florokinolon veya meropenem, rifampisin veya vankomisin ile birlikte tedavi edilebilir (Barlett JG, 2002).

Biyoterörizm amaçlı kullanılan şarbon suşlarının penisiline karşı azalmış duyarlılık gösterebileceği göz önünde bulundurulmalıdır. Böyle bir şüphe durumunda, şarbon enfeksiyonlarında siprofloksasin ve doksisisiklin ilk tedavi seçeneği olarak kullanılmalıdır. Hayati tehlike oluşturan durumlarda, özellikle çocuklar, hamile ve emzikli kadınlar için bu antibiyotiklerin kullanımı gerekebilir. İnhalasyonel şarbon, başlangıç bulgularının grip benzeri hastalıklarla benzerlik göstermesi nedeniyle teşhisinin zor olduğu bir enfeksiyondur. Bu tür vakalarda, kültür sonuçları gelene kadar ampirik tedavi olarak 2-3 günlük bir süre içinde siprofloksasin ve doksisisiklin kullanımı önerilebilir. Hayati tehdit eden durumlarda bu antibiyotikler, vankomisin veya rifampisin ile kombine edilerek kullanılabilir. Antibiyogram sonuçlarına göre etken mikroorganizmanın duyarlılığına göre, penisilin veya amoksisilin tedaviye eklenebilir.

Akut enflamasyon varlığında deri şarbonuna cerrahi müdahaleden kaçınılmalıdır, çünkü bu tür müdahaleler semptomların artmasına ve lezyonların yayılmasına neden olabilir. Lokal antibiyotikli merhemler ise etkili değildir. Deri lezyonlarına lokal pansuman uygulaması ve steril ıslak gazlı bezle kapama yeterli olacaktır. Bu

işlemler sırasında çevre ve sağlık personelinin enfekte olmaması için gerekli önlemler alınmalıdır (Doğanay M, 2009).

Sistemik şarbon tedavisinde, agresif IV antibiyotik tedavisinin yanı sıra, yoğun bakım desteği de sağlanmalıdır. Trakea ve larenkse bası yapan ödem durumlarında, entübasyon, trakeostomi veya solunum desteği gerekebilir. Şarbon menenjitinde, serebral ödem ve artmış kafa içi basıncı azaltmak amacıyla steroid kullanımı bildirilen bir tedavi seçeneği olup, bu uygulamanın özellikle plevral efüzyon ve asit varlığında da kabul edildiği rapor edilmiştir (Doust J, 1968). Erken dönemde antibiyotik tedavisi enfeksiyonun kontrol edilmesinde etkili olsa da, toksinler belli bir kritik seviyeye ulaştığında ölüm kaçınılmazdır. Bu nedenle şarbon patogenezi üzerine yapılan araştırmalarla yeni tedavi stratejileri geliştirilmektedir. Bu araştırmalarda hedeflenen temel konular, toksin komponentlerinin konak hücre reseptörleriyle etkileşimi, konak hücresindeki toksin etkileri ve virülans faktörleridir (Doğanay M, 2009). Ayrıca, eski Sovyet ülkelerinde ve Çin'de hala mevcut olan şarbon antiserumu nadiren kullanılmaktadır ve bazı çalışmalar şarbon immunglobulini tedavisinin antibiyotik tedavisi ve yoğun bakım tedavisiyle birlikte kullanılabileceğini göstermektedir (Walsh J, 2007).

Korunma ve Kontrol

Şarbonla mücadelede, risk altında bulunan kişilerin ve enfekte materyalleri kullananların, bu materyallerin potansiyel enfektif

doğasının farkında olmaları son derece önemlidir. *Bacillus anthracis* sporları, toprakta uzun süre boyunca canlılıklarını ve enfeksiyöz özelliklerini koruyabilen güçlü patojenik organizmalardır. Bu nedenle, şarbonun endemik olduğu bölgelerde, özellikle tarım alanlarında, korunma stratejilerinin temel bileşeni, hayvanların ve risk altındaki insanların aşılansdır. Aşılamanın dışında, hastalıktan ölen hayvanların etlerinin yenmesi büyük bir risk taşıdığı için, bu hayvanların etlerinin çevreye zarar vermemesi adına derin şekilde gömülmesi gerekmektedir. Bu işlem, çevrenin yeniden enfekte olmasını önler. Ayrıca, enfekte olmuş hayvanların temas ettiği tüm alanların titizlikle dekontamine edilmesi gerekmektedir. Hayvan immünizasyonunda, *Bacillus anthracis*'in zayıflatılmış sporları kullanılarak aşı yapılmaktadır. Ancak, bu aşının canlı spor içerdiği ve potansiyel olarak enfeksiyonlara yol açma riski bulunduğu için insanlar üzerinde kullanılmaz (Doğanay M, 2009). İnsanlar içinse, daha güvenli ve etkili olan, protektif antijen içerikli aşılar kullanılmaktadır. Bu aşılar, *Bacillus anthracis*'in vücutta bağışıklık yanıtı oluşturmaya yönelik olarak geliştirilmiştir. ABD, İngiltere, Rusya ve Çin gibi ülkelerde bu tür aşılarn üretimi yapılmaktadır. Özellikle, 2008 yılında Amerika Gıda ve İlaç İdaresi (FDA), kas içine uygulanan ve yan etkileri çok daha düşük olan bir aşiyı onaylamıştır. Bu aşı, başlangıçta 0 ve 4. haftalarda uygulanmakta olup, ardından 6, 12 ve 18. aylarda birer doz daha uygulanır ve sonrasında her yıl periyodik olarak kas içine yapılır (Grabenstein J, 2008).

Sonuç olarak, Şarbonun kontrol altına alınmasında eğitim, sıkı enfeksiyon kontrol tedbirleri ve denetimler bŧyŧk önem taşır. Bu unsurlar, Şarbonun bulaşma riskini en aza indirirken, tıbbi mŧdahalelerle birlikte Şarbonu kontrol altına almayı mŧmkŧn kılar. Dŧnya çapında bu tŧr uygulamalarla, Şarbon gibi lŧmcŧl hastalıkların yayılımını kontrol altına alınabilir ve korunma sağlanabilir.

KAYNAKÇA

- Abramova FA, Grinberg LM, Yampolskaya OV, Walker DH. (1993). Pathology of inhalational anthrax in 42 cases from the Sverdlovsk outbreak of 1979. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 90:2291.
- Bartlett, J.G., Inglesby, T.V., Jr., Borio, L. (2002). Management of anthrax. *Clin. Infect. Dis.* 35, 851-858.
- Beatty ME, Ashford DA, Griffin PM, et al. (2003). Gastrointestinal anthrax: review of the literature. *Arch Intern Med.* 163:2527.
- Bell, David M.; Kozarsky, Phyllis E.; Stephens, David S. (2002). Clinical issues in the prophylaxis, diagnosis, and treatment of anthrax. *Emerging Infectious Diseases.* 8.2: 222.
- Borio L, Frank D, Mani V, et al. Death due to bioterrorism-related inhalational anthrax: report of 2 patients. *JAMA* 2001; 286:2554.
- Brachman P, Kaufmann A. (1998). Anthrax. In: *Bacterial infections of Humans: Epidemiology and Control*, 3rd ed, Evans A, Brachman P (Eds), Plenum Publishing, New York p.95.
- Brachman PS. (1980). Inhalation anthrax. *Ann N Y Acad Sci.* 353:83.
- Bradley KA, Mogridge J, Mourez M, et al. (2001). Identification of the cellular receptor for anthrax toxin. *Nature.* 414:225.

- Caffes N, Hendricks K, Bradley JS, et al. (2022). Anthrax Meningoencephalitis and Intracranial Hemorrhage. *Clin Infect Dis.* 75:S451.
- Carter, T., (2004). The dissemination of anthrax from imported wool: Kidderminster 1900-1914. *Occup. Environ. Med.* 61,103-107.
- Carucci JA, McGovern TW, Norton SA, et al. (2002). Cutaneous anthrax management algorithm. *J Am Acad Dermatol.* 47:766.
- Coker, P., Smith, K., Hugh-Jones, M. (2002). Antimicrobial susceptibilities of diverse *Bacillus anthracis* isolates. *Antimicrob. Agents Chemoth.* 46, 3843-3845.
- Dixon TC, Meselson M, Guillemin J, Hanna PC. Anthrax. (1999). *N Engl J Med.* 341:815.
- Doğanay, M., (2009). İnsanlarda şarbon. In: Doğanay M, Altıntaş N (eds). *Zoonozlar. Hayvanlardan İnsanlara Bulaşan Enfeksiyonlar.* Bilimsel Tıp Yayınevi Ankara, 37-51.
- Doğanay, Mehmet, et al. (2023). Human anthrax: update of the diagnosis and treatment. *Diagnostics*, 13;6: 1056.
- Doust, J., Sarkarzadeh, A., Kavooosi, K. (1968). Corticosteroid in treatment of malignant edema of chest wall and neck (anthrax). *Dis. Chest.* 53, 773-774.
- Druett HA, Henderson DW, Packman L, Peacock S. (1953). Studies on respiratory infection. I. The influence of particle size on respiratory infection with anthrax spores. *J Hyg (Lond).* 51:359.

- Duesbery NS, Webb CP, Leppla SH, et al. (1998.) Proteolytic inactivation of MAP-kinase-kinase by anthrax lethal factor. *Science*. 280:734.
- During RL, Li W, Hao B, et al. (2005). Anthrax lethal toxin paralyzes neutrophil actin-based motility. *J Infect Dis*. 192:837.
- Ebrahimi CM, Kern JW, Sheen TR, et al. (2009). Penetration of the blood-brain barrier by *Bacillus anthracis* requires the pXO1-encoded BslA protein. *J Bacteriol*. 191:7165.
- Eshraghi B, Zarrin Y, Fazel M. (2020). Palpebral anthrax, a rare though important condition in villagers: A case report and literature review. *Int J Infect Dis*. 99:260.)
- Fink SL, Bergsbaken T, Cookson BT. (2008). Anthrax lethal toxin and *Salmonella* elicit the common cell death pathway of caspase-1-dependent pyroptosis via distinct mechanisms. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 105:4312.
- Furuta Y, Cheng C, Zorigt T, et al. (2021). Direct Regulons of AtxA, the Master Virulence Regulator of *Bacillus anthracis*. *mSystems*. 6:e0029121.
- Gold, H. (1955). Anthrax: A report of one hundred seventeen cases. *AMA Arch. Intern. Med*. 96, 387-396.
- Grabenstein, J. (2008). Vaccines: Countering anthrax-vaccines and immunoglobulins. *Clin. Infect. Dis*. 46, 129-136.

- Hammerstrom TG, Roh JH, Nikonowicz EP, Koehler TM. (2011). Bacillus anthracis virulence regulator AtxA: oligomeric state, function and CO(2) -signalling. *Mol Microbiol.* 82:634.
- Hanna P. (1999). Lethal toxin actions and their consequences. *J Appl Microbiol.* 87:285.
- Hendricks K, Person MK, Bradley JS, et al. (2022). Clinical Features of Patients Hospitalized for All Routes of Anthrax, 1880-2018: A Systematic Review. *Clin Infect Dis.* 75:S341.
- Hicks CW, Li Y, Okugawa S, et al. (2011). Anthrax edema toxin has cAMP-mediated stimulatory effects and high-dose lethal toxin has depressant effects in an isolated perfused rat heart model. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 300:H1108.
- Holty JE, Bravata DM, Liu H, et al. (2006). Systematic review: a century of inhalational anthrax cases from 1900 to 2005. *Ann Intern Med.* 144:270.
- Holty JE, Kim RY, Bravata DM. (2006). Anthrax: a systematic review of atypical presentations. *Ann Emerg Med.* 48:200.
- Inglesby TV, O'Toole T, Henderson DA, et al. (2002). Anthrax as a biological weapon, 2002: updated recommendations for management. *JAMA.* 287:2236.
- Jay, V., (2001). The legacy of Robert Koch. *Arch. Pathol. Lab. Med.* 125, 1148-1149.

- Jernigan JA, Stephens DS, Ashford DA, et al. (2001). Bioterrorism-related inhalational anthrax: the first 10 cases reported in the United States. *Emerg Infect Dis.* 7:933.
- Kanafani ZA, Ghossain A, Sharara AI, et al. (2003). Endemic gastrointestinal anthrax in 1960s Lebanon: clinical manifestations and surgical findings. *Emerg Infect Dis.* 9:520.
- Karahocagil MK, Akdeniz N, Akdeniz H, et al. (2008). Cutaneous anthrax in Eastern Turkey: a review of 85 cases. *Clin Exp Dermatol.* 33:406.
- Kayabas U, Karahocagil MK, Ozkurt Z, et al. (2012). Naturally occurring cutaneous anthrax: antibiotic treatment and outcome. *Chemotherapy.* 58:34.
- Keppie J, Smith H, Harris-Smith Pw. (1955). The chemical basis of the virulence of *Bacillus anthracis*. III. The role of the terminal bacteraemia in death of guinea-pigs from anthrax. *Br J Exp Pathol.* 36:315.
- Kyriacou DN, Stein AC, Yarnold PR, et al. (2004). Clinical predictors of bioterrorism-related inhalational anthrax. *Lancet* 2004; 364:449.
- LaForce FM. (1994). Anthrax. *Clin Infect Dis.* 19:1009.
- Lanska DJ. (2002). Anthrax meningoencephalitis. *Neurology.* 59:327.

- Laut CL, Leasure CS, Pi H, et al. (2022). DnaJ and ClpX Are Required for HitRS and HssRS Two-Component System Signaling in *Bacillus anthracis*. *Infect Immun.* 90:e0056021.
- Leblebicioglu, H., Turan,D., Eroglu, C., Esen, S., Sunbul, M., Bostanci, F. (2006). A cluster of anthrax cases including meningitis *Trop. Doct.* 36, 51-53.
- Lehmann M, Noack D, Wood M, et al. (2009). Lung epithelial injury by *B. anthracis* lethal toxin is caused by MKK-dependent loss of cytoskeletal integrity. *PLoS One.* 4:e4755.
- Leppla SH. (1982). Anthrax toxin edema factor: a bacterial adenylate cyclase that increases cyclic AMP concentrations of eukaryotic cells. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 79:3162.
- Liu W, Nestorovich EM. (2021). Anthrax toxin channel: What we know based on over 30 years of research. *Biochim Biophys Acta Biomembr.* 1863:183715.
- Logan, Niall A., et al. (2011). *Bacillus* and other aerobic endospore-forming bacteria. *Manual of clinical microbiology*, 381-402.
- Martin, G.J., Friedlander, A.M., (2010). *Bacillus anthracis* (Anthrax). In: Mandell GL, Bennet JE, Dolin R (eds). *Principles and Practice of Infectious Diseases* (7th ed). Churchill Livingstone Elsevier Philadelphia. 2715-2725.
- Meselson M, Guillemin J, Hugh-Jones M, et al. (1994). The Sverdlovsk anthrax outbreak of 1979. *Science.* 266:1202.

- Metan, G., Doğanay, M. (2009). The antimicrobial susceptibility of *Bacillus anthracis* isolated from human cases: A review of the Turkish literature. *Turkiye Klinikleri J. Med. Sci.* 29, 229-235.
- Metan, G., Uysal, B., Coşkun, R., Perçin, D., Doğanay, M. (2009). Anthrax meningoencephalitis: A case report and review of Turkish literature. *Mikrobiyol. Bul.* 43, 671-676.
- Mikesell P, Ivins BE, Ristroph JD, et al. (1983). Plasmids, Pasteur, and anthrax. *ASM News.* 7:320.
- Moayeri M, Leppla SH, Vrentas C, et al. (2015). Anthrax Pathogenesis. *Annu Rev Microbiol.* 69:185.
- Özkurt, Zülal, et al. (2005). Anthrax in eastern Turkey, 1992–2004. *Emerging infectious diseases*, 11;12: 1939.
- Plotkin Sa, Brachman Ps, Utell M, et al. An epidemic of inhalation anthrax, the first in the twentieth century. I. Clinical features. *Am J Med* 1960; 29:992.
- Ramachandran G, Gade P, Tsai P, et al. (2015). Potential role of autophagy in the bactericidal activity of human PMNs for *Bacillus anthracis*. *Pathog Dis.* 73:ftv080.
- Ringertz SH, Høiby EA, Jensenius M, et al. (2000) Injectional anthrax in a heroin skin-popper. *Lancet.* 356:1574.
- Scobie HM, Rainey GJ, Bradley KA, Young JA. (2003). Human capillary morphogenesis protein 2 functions as an anthrax toxin receptor. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 100:5170.

- Shetron-Rama LM, Herring-Palmer AC, Huffnagle GB, Hanna P. (2010). Transport of *Bacillus anthracis* from the lungs to the draining lymph nodes is a rapid process facilitated by CD11c+ cells. *Microb Pathog.* 49:38.
- Singh Y, Klimpel KR, Arora N, et al. (1994). The chymotrypsin-sensitive site, FFD315, in anthrax toxin protective antigen is required for translocation of lethal factor. *J Biol Chem.* 269:29039.
- Sirisanthana T, Brown AE. (2002). Anthrax of the gastrointestinal tract. *Emerg Infect Dis.* 8:649.
- Sirisanthana T, Navachareon N, Tharavichitkul P, et al. (1984). Outbreak of oral-oropharyngeal anthrax: an unusual manifestation of human infection with *Bacillus anthracis*. *Am J Trop Med Hyg.* 33:144.
- Stern, E.J., Uhde, K.B., Shadomy, S.V., Messonnier, N. (2008). Conference report on public health and clinical guidelines for anthrax. *Emerg. Infect. Dis.* 14.
- Thomas R, Davies C, Nunez A, et al. (2010). Influence of particle size on the pathology and efficacy of vaccination in a murine model of inhalational anthrax. *J Med Microbiol.* 59:1415.
- Tonry JH, Popov SG, Narayanan A, et al. (2013). In vivo murine and in vitro M-like cell models of gastrointestinal anthrax. *Microbes Infect;* 15:37.

- Walsh, J.J., Pesik, N., Quinn, C.P., Urdaneta, V., Dykewicz, C.A., Boyer, A.E., et al. (2007). A case of naturally acquired inhalation anthrax: Clinical care and analyses of anti-protective antigen immunoglobulin G and lethal factor. *Clin. Infect. Dis.* 44, 968-971.
- Wang Y, Wei Y, Yuan S, et al. (2016). Bacillus anthracis S-layer protein BslA binds to extracellular matrix by interacting with laminin. *BMC Microbiol.* 16:183.
- Wenner KA, Kenner JR. (2004). Anthrax. *Dermatol Clin.* 22:247
- World Health Organization, & International Office of Epizootics. (2008). Anthrax in humans and animals. World Health Organization.
- Zakowska D, Bartoszcze M, Niemcewicz M, et al. (2012). New aspects of the infection mechanisms of Bacillus anthracis. *Ann Agric Environ Med.* 19:613.

BÖLÜM 5

KUDUZ

Uzm. Dr. Nurdan PÜR

GİRİŞ

Kuduz, zoonotik özellik taşıyan ve hem insanlar hem de birçok memeli hayvanda akut ensefalite yol açabilen, yüksek mortalite oranına sahip viral bir enfeksiyon hastalığıdır. Genellikle enfekte hayvanların ısırması veya tırmalaması sonucunda insanlara bulaşan bu hastalık, merkezi sinir sistemine ulaşarak ağır nörolojik bulgulara yol açar. Hastalığın etkeni, RNA yapısında bir virüs olan *Rabies* virüsüdür. Kuduz, özellikle gelişmekte olan ülkelerde hâlâ ciddi bir halk sağlığı sorunu olarak varlığını sürdürmektedir. Her ne kadar etkili aşılar geliştirilmiş olsada, birçok ülkede hayvan kontrol önlemlerinin yetersizliği, aşılanma oranlarının düşük olması ve sağlık hizmetlerine geç başvuru gibi nedenlerle kuduz kaynaklı ölümler devam etmektedir (Arsuaga vd., 2024).

2. EPİDEMİYOLOJİ

Kuduz, tüm dünyada bildirim zorunlu, zoonotik karakterde ve neredeyse %100 fatal seyreden nadir enfeksiyonlardan biridir. Özellikle düşük ve orta gelirli ülkelerde hâlâ ciddi bir halk sağlığı sorunu olarak varlığını sürdürmektedir. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) verilerine göre, her yıl yaklaşık 59.000 kişi kuduz nedeniyle hayatını kaybetmektedir.

Bu ölümlerin büyük bir kısmı Asya (%59) ve Afrika (%36) kıtalarında gerçekleşmektedir (Liu & Cahill, 2020)

2.1. Küresel Dağılım

Kuduz, dünyada düzensiz dağılım gösteren bir enfeksiyondur. En sık görüldüğü bölgeler, Güney Asya (özellikle Hindistan), Sahra Altı Afrika, Orta ve Güney Amerika, Orta Doğu'nun kırsal alanları iken en az etkilenen bölgeler, Batı Avrupa, Kuzey Amerika (ABD, Kanada), Japonya, Avustralya ve Antarktika'dır (Ma vd., 2023).

2.2. Türkiye'de Kuduz

Türkiye, kuduz açısından endemik bölgeler arasında yer almakta olup, hastalığın kaynağı çoğunlukla sahipsiz köpekler ve tilki, sansar, ayı vb. bazı vahşi hayvanlardır. İnsan kuduz vakaları yıllar içinde azalmış olsa da hâlâ yılda 1 ile 5 arasında değişmektedir.

Hayvan kuduzu vakaları ise özellikle Doğu ve Güneydoğu Anadolu ile kırsal Karadeniz bölgelerinde daha yaygın görülmektedir. 1980'li yıllardan itibaren uygulanan hayvan aşılımları, karantina önlemleri ve farkındalık artırıcı çalışmalar belirgin bir azalma sağlamıştır (Johnson vd., 2010).

2.3. Bulaş Yolları ve Vektörler

Küresel olarak insan kuduz vakalarının %99'unun kaynağını sahipsiz köpekler oluşturmaktadır. Ayrıca kediler, büyükbaş hayvanlar, atlar gibi evcil hayvanlar da bulaş kaynağı olabilir. Tilki, çakal, rakun, yarasa, kokarca gibi hayvanlar özellikle Amerika ve Avrupa'da bulaşta

önemli rol oynar. Yarasa rezervuarı özellikle Latin Amerika ve ABD'nin güney eyaletlerinde, hematofag yarasalar kuduzun yayılmasında etkili olmaktadır (Singh vd., 2017).

2.4. Risk Grupları

Kuduz açısından daha yüksek risk altında bulunan gruplar şunlardır:

- Kırsal bölgelerde yaşayan çiftçiler, çobanlar, çocuklar,
- Veteriner hekimler, hayvan sağlığı teknisyenleri,
- Kuduz laboratuvarlarında görevli personel,
- Hayvan barınaklarında çalışanlar,
- Sokak hayvanlarıyla temas hâlinde olan gönüllüler.

2.5. Mevsimsel Dağılım

Kuduz vakaları, genellikle ilkbahar ve yaz aylarında artış göstermektedir. Bu dönemde insanların ve hayvanların dış ortamda daha fazla zaman geçirmesi, temas olasılığını artırmakta ve bulaşma riskini yükseltmektedir.

2.6. Kontrol ve Aşılama Stratejileri

Köpeklerin toplu aşılması, kuduzla mücadelede en etkili yöntemdir. DSÖ'nün küresel hedefi, 2030 yılına kadar kuduz kaynaklı insan ölümlerini sıfıra indirmektir (Zero by 30 stratejisi). Bu kapsamda, sahihsiz köpek nüfusunun kontrol altına alınması, hayvanların %70'inden fazlasının aşılması, hayvan teması sonrası hızlıca temas

sonrası profilaksi (TSP) uygulanması ve toplumun kuduz konusunda farkındalığının artırılması yapılanlar arasındadır (Kumar vd., 2023).

2.7. Türkiye’de Kuduzun Yıllara ve Bölgelere Göre Dağılımı

Türkiye’de 2010–2022 yılları arasında insan ve hayvan kuduz vakaları incelendiğinde; insan vakalarının yılda 1–5 arasında seyrettiği, hayvan kuduzunun ise yıllar içinde belirgin bir azalma gösterdiği gözlenmektedir. 2010 yılında yaklaşık 382 hayvan kuduz vakası bildirilmişken, bu sayı 2020’li yıllarda 170–190 bandına kadar gerilemiştir. Bu azalma, hayvanlara yönelik etkili aşılama kampanyalarının ve kontrol önlemlerinin başarıya ulaştığını göstermektedir.

3. KUDUZ ETKENİNİN ÖZELLİKLERİ

Kuduz hastalığının etkeni, *Rabies* virüsü olup, Rhabdoviridae ailesine bağlı *Lyssavirus* cinsinde sınıflandırılan, negatif polariteli, zarflı, tek sarmallı bir RNA virüsüdür. Mikroskopik olarak ayırt edici özelliği, kurşun kalem benzeri morfolojisidir. Lipid yapılı dış zarfı sayesinde çevresel etkenlere karşı oldukça hassastır; bu nedenle ultraviyole ışık, deterjanlar, solventler ve yüksek sıcaklıklar virüsü kolaylıkla inaktive edebilir. Örneğin, 60°C’de birkaç dakika içinde etkinliğini kaybeder. Formalin (%1), eter, β -propiolakton, hipoklorit solüsyonları ve UV ışınları ile de kolayca etkisiz hâle getirilebilir. Virüsün dış zarfı sabuna duyarlı olduğundan, temas sonrası mekanik yıkama profilaksinin en kritik basamaklarından biridir. *Rabies* virüsü, zoonotik potansiyele sahip olması nedeniyle hem insanları hem de çok

çeşitli memeli hayvanları enfekte edebilir. *Rabies* virüsünün yüzeyinde yer alan G proteini, bağışıklık sistemi tarafından tanınan başlıca antijenik yapıdır. Bu protein, nötralizan antikorların hedefidir ve hem aşılarda koruyuculuğunda hem de doğal bağışıklık yanıtında kilit rol oynar. Günümüzde kullanılan kuduz aşılıarı, bu G proteine karşı bağışıklık yanıtı oluşturmayı hedefleyen inaktive virüs esaslı aşılardır. Laboratuvar ortamında, çeşitli hücre kültürleri aracılığıyla izole edilip çoğaltılabilen *Rabies* virüsü, tanı yöntemlerinin geliştirilmesinde ve modern aşı üretiminde temel materyal olarak kullanılmaktadır (Davis vd., 2015).

4. HASTALIK PATOGENEZİ

Rabies virüsünün patogenezi, virüsün konak organizmaya girişinden başlayarak merkezi sinir sistemine (MSS) ilerlemesi ve sonrasında çevresel organlara yayılım göstermesiyle karakterize edilen çok aşamalı ve kompleks bir süreçtir. *Rabies* virüsü, belirgin bir nörotropizm sergileyerek periferik sinir sistemi üzerinden retrograd aksonal taşınım yoluyla MSS'ye ulaşır. Bu mekanizma sayesinde bağışıklık sisteminin erken yanıtından büyük ölçüde kaçabilir. Klinik semptomlar ortaya çıktığında ise hastalık genellikle geri döndürülemez ve neredeyse her zaman ölümcüldür (Kiflu, 2024).

4.1. Bulaş ve Giriş Noktası

Virüs genellikle enfekte hayvanların tükürüğü ile doğrudan temas sonucu bulaşır. Isırık (en yaygın), tırmalama, mukozalara tükürük teması, açık yara üzerine kontamine materyal teması en sık

bulaş yollarıdır. Daha nadir olarak aerosoller (özellikle laboratuvar veya yarasa mağarası ortamlarında), organ transplantasyonu ve deneysel laboratuvar maruziyetleri yoluyla da bulaş mümkündür.

Virüs, bulaştıktan sonra ilk olarak kas hücrelerine girer ve burada sınırlı bir süre replikasyon gerçekleştirir (ITO vd., 2016).

4.2. Periferik Replikasyon ve Nöronal Giriş

İnkübasyon süresi büyük ölçüde bu periferik replikasyon aşamasına bağlıdır. Süreyi etkileyen başlıca faktörler; ısırık yerinin MSS'ye olan uzaklığı, virüs inokülasyon miktarı, kas dokusunun yoğunluğu, konak bağışıklık durumu olarak sıralanabilir. Bu evreyi takiben virüs, nöromüsküler kavşak üzerinden sinir hücrelerine giriş yapar (ITO vd., 2016).

4.3. Aksonal Taşınım ve MSS'ye Yayılım

Rabies virüsü, nöronlara girdikten sonra hücre içi mikrotübül sistemi aracılığıyla geriye doğru taşınarak spinal kord ve beyin yönünde ilerler. Bu retrograd taşınım oldukça yavaştır; tahmini hız 12–24 mm/gün aralığındadır. Bu nedenle hastalığın inkübasyon süresi uzun olabilir. Virüs, MSS'ye ulaştığında öncelikli olarak beyin sapı, hipotalamus, talamus ve limbik sistem gibi yapılarda yoğunlaşır (ITO vd., 2016).

4.4. MSS'deki Replikasyon ve Ensefalit Gelişimi

MSS'ye ulaşan virüs burada hızlı bir şekilde replikasyona başlar. Bu, non-pürülan ve nekrotizan nitelikte bir ensefalit tablosu ile

sonuçlanır. Histopatolojik olarak en belirgin bulgu, nöronlar içinde görülen negri cisimcikleri adı verilen eozinofilik inklüzyonlardır. Enfeksiyon ilerledikçe yaygın nöronal disfonksiyon gelişir ve klinikte; ajitasyon, konfüzyon, konvülziyonlar, otonomik instabilite ve koma gibi semptomlar gözlenir (ITO vd., 2016).

4.5. MSS'den Periferik Organlara Yayılım

Enfeksiyonun ileri aşamalarında virüs, efferent sinir yolları aracılığıyla MSS'den çevresel dokulara yayılır. Özellikle tükürük bezleri, virüsün yayılma ve bulaş potansiyelinin devamı açısından önemlidir (ITO vd., 2016; Kiflu, 2024).

4.6. İmmün Sistemden Kaçış Mekanizmaları

Rabies virüsü, hastalığın erken evrelerinde viremi oluşturmaz, lenfatik sistemle etkileşimi ise oldukça sınırlıdır. Bu durum, virüsün konak bağışıklık sisteminden etkili şekilde kaçınmasını sağlar. Enfeksiyonun presemptomatik döneminde humoral bağışıklık yanıtı özellikle antikor üretimi gelişmez. Bu nedenle klinik belirtiler ortaya çıktıktan sonra bağışıklık yanıtı yetersiz kalır. Ayrıca virüsün yüzeyinde bulunan G proteininin modifikasyonu, konak bağışıklık sisteminin geç uyarılmasına neden olur. Bu mekanizma, immün kaçışın en önemli moleküler stratejilerinden biri olarak kabul edilir (ITO vd., 2016; Kiflu, 2024).

4.7. İnkübasyon Süresi ve Etkileyen Faktörler

İnkübasyon süresi genellikle 1 ile 3 ay arasında değişir. Ancak bazı olgularda bu süre 5 gün ile 1 yıl arasında değişkenlik gösterebilir.

Bu sürenin uzunluğu ya da kısalığını belirleyen başlıca faktörler; ısırığın baş-boyun bölgesine yakınlığı, birden fazla ya da derin ısırık olması, virüs yükünün fazla olması, konakta immünsüpresyon durumu, temas öncesi aşılama yapılmamış olmasıdır.

Özellikle baş-boyun bölgesinden gerçekleşen temaslar, sinir ağına yakınlık nedeniyle çok daha kısa sürede MSS tutulumuna neden olabilir (Shengli vd., 2021).

5. HAYVANLARDA KUDUZ

Türkiye’de kuduz riski taşıyan hayvanlar arasında; köpek, kedi, sığır, koyun, keçi, at ve eşek gibi evcil türlerin yanı sıra, kurt, tilki, çakal, domuz, ayı, sansar, kokarca ve gelincik gibi yabani türler de yer almaktadır.

Bununla birlikte, fare, sıçan, sincap, hamster, kobay, gerbil, tavşan ve yabani tavşan gibi kemirici ve lagomorflarda günümüze kadar kuduzun insanlara bulaştığına dair bir kanıt bulunmamaktadır.

Türkiye’de son 20 yıllık veriler incelendiğinde, kuduz vakalarının %90,17’sinin evcil hayvan kaynaklı olduğu görülmektedir. Bu oran içerisinde en yüksek payı %43,62 ile köpekler almaktadır. Bu durum, kontrolsüz sahihsiz köpek popülasyonunun önemini ve düzenli aşılama programlarının gerekliliğini ortaya koymaktadır (Khairullah vd., 2023).

5.1. Klinik Seyir

Hayvanlarda kuduz hastalığı, genellikle üç evrede seyreden bir klinik tablo ile kendini gösterir:

Prodromal (Sükunet) Dönemi:

Bu dönem, davranış değişikliklerinin başladığı evredir. Hayvanda belirgin bir korkaklık, huzursuzluk ve sinirlilik gözlenir. Evinden uzaklaşma eğilimi, yabancı cisim yeme, yutkunma güçlüğü ve hafif koordinasyon bozuklukları dikkat çeker. Bu evre genellikle 1-3 gün sürer (Khairullah vd., 2023).

Saldırgan (Hareketli) Dönem:

Bu aşamada hayvanlarda ajitasyon, artan huzursuzluk ve ısırma isteği ön plandadır. Bazen kontrolsüz saldırınlıklar yaşanabilir. Tüm hayvanlarda bu dönem görülmeyebilir (Khairullah vd., 2023).

Paralitik (Felç) Dönemi:

Genellikle ölümden kısa bir süre önce ortaya çıkar. Bu aşamada yüz kaslarında, ekstremitelerde ve alt çenede felç gelişir. Alt çene felcine bağlı olarak hayvan yemek ve su alımını sürdüremez. Bu dönem 3-4 gün sürer ve genelde ölümlü sonuçlanır.

Tüm bu dönemlerin görülmediği ve sadece paralitik tablonun ön planda olduğu formlar, sakın kuduz olarak adlandırılır. Bu formda da hastalık 1-7 gün içerisinde ölümlü sonuçlanmaktadır (Khairullah vd., 2023).

5.2. Kedi ve Köpeklerde Kuduzun Seyri

Kedi ve köpeklerde yapılan patogenezi çalışmaları, virüsün merkezi sinir sisteminden tükürük bezlerine ulaştıktan sonra yaklaşık 10 gün içinde klinik belirtilere neden olduğu ve hayvanın öldüğü bildirilmiştir. Bu bilgi, gözlem süresi açısından önemlidir; kedi veya köpek temaslarında ısırılan hayvan 10 gün boyunca gözlemlenir hayvan ölmez ise aşılama kesilir (Aylan vd., 2019).

6. İNSANLARDA KUDUZ ve KLİNİK SEMPTOMLAR

Kuduz enfeksiyonu, inkübasyon döneminin ardından tipik olarak birkaç gün süren prodromal evreyle başlar; sonrasında ise genellikle ensefalitik (klasik) ya da daha nadiren parolitik (sessiz) form şeklinde ilerler. Her iki formda ilerleyici niteliktedir ve semptomlar başladıktan sonra hastalık neredeyse istisnasız bir şekilde ölümle sonuçlanır. Klinik tablo; virüsün vücuda giriş yeri, virülans özellikleri, konağın bağışıklık durumu ve temas sonrası uygulanan profilaksiye göre değişkenlik gösterebilir (Jackson, 2018).

6.1. İnkübasyon Süresi (Gizli Dönem)

Kuduzun inkübasyon süresi genellikle 1 ila 3 ay arasında değişmekle birlikte, bazı olgularda 5 gün ile 1 yıl arasında sürebilir. Literatürde 19 yıla kadar uzayan inkübasyon süreleri nadiren de olsa bildirilmiştir (Shengli vd., 2021).

6.2. Prodromal Dönem (1-4 Gün)

Klinik belirtiler çoğunlukla nonspesifik olup, enfeksiyonun erken döneminde fark edilmesi zordur. Bu evrede görülebilecek

semptomlar şunlardır; ateş, halsizlik, iştahsızlık, baş ağrısı, bulantı gibi genel enfeksiyon bulguları, ısırik yerinde parestezi, yanma, karıncalanma veya kaşıntı gibi özgül duyuşal belirtiler, artan ajitasyon ve anksiyete, MSS tutulumu yönünden uyarıcı olabilir, hafif konfüzyon ve iritabilite gibi ensefalopati bulguları da görülebilir (Jackson, 2018).

6.3. Akut Nörolojik Dönem

Bu evrede kuduz enfeksiyonu iki farklı klinik formda seyredebilir:

6.3.1. Ensefalitik (Klasik) Kuduz – %80

Kuduzun en sık rastlanan formudur ve belirgin santral sinir sistemi bulguları ile seyreder. En karakteristik belirtiler şunlardır; hidrofobi su içmeye çalışıldığında larengal spazm ve boğulma hissi, aerofobi hava akımına karşı kas spazmları, ajitasyon, korku, halüsinasyonlar, özellikle limbik sistem tutulumu sonucu oluşabilir, hipersalivasyon yutma güçlüğü ve otonom disfonksiyonla ilişkilidir, konvülsiyonlar, otonomik dengesizlik (taşikardi, terleme, hipertansiyon), bilinç düzeyi genellikle korunmuştur; bu durum hastada travmatik algı oluşturabilir, ateş, hastalığın bu evresinde hemen her vakada sabit bulgudur.

6.3.2. Paralitık (Sessiz/Dumb) Kuduz – %20

Bu formda başlangıç daha sinsi olup, progresif kas güçsüzlüğü ile karakterizedir. Klinik seyri daha yavaştır ve tanı koymak zor olabilir. Belirgin özellikler; alt ekstremitelerden başlayıp yukarıya ilerleyen flaskparalizi, hiporefleksi veya arefleksi, Guillain-Barré sendromu ile

karışabilir, otonom sinir sistemi tutulumu sonucu idrar retansiyonu, ağrısız, simetrik kas güçsüzlüğü, sinir inflamasyonu kaynaklı nöropatik ağrılar eşlik edebilir (Amaral Mali vd., 2024). Aşağıda tablo 1’de klinik formların karşılaştırılmış şekli mevcuttur.

Tablo 1: Kuduz Klinik Formlarının Karşılaştırılması

Özellik	Ensefalitik Kuduz	Paralitik Kuduz
Görülme sıklığı	%80	%20
Başlangıç	Hızlı dramatik	Sinsi yavaş
Tipik belirti	Hidrofobi, aerofobi	Kas güçsüzlüğü, paralizi
Bilinç düzeyi	Genellikle korunur	Başlangıçta korunur
Otonomik disfonksiyon	Belirgin	Daha az belirgin
Ayırıcı tanı	HSV ensefaliti, tetanoz	Guillain-Barré sendromu
Ölüm	Genellikle 7–10 gün içinde	Genellikle 1–2 hafta içinde

6.4. Koma ve Ölüm

Hastalığın son evresinde bilinç kaybı, koma ve solunum yetmezliği gelişir. Ensefalitik ve paralitik formlar farklı sürede ilerlese de her ikisi de koma ile sonuçlanır. Hastalık belirtileri başladıktan sonra ölüm genellikle 7–10 gün içinde meydana gelir. Destekleyici tedaviye rağmen hastalığın prognozu neredeyse %100 ölümcüldür (Amaral Mali vd., 2024).

7. TANI

Kuduz, tipik klinik bulgulara sahip olsada, tanısı çoğunlukla klinik öykü ve semptomların değerlendirilmesine dayanır. Ne yazık ki hastalık belirtileri ortaya çıktıktan sonra prognoz neredeyse her zaman ölümcüldür. Bu nedenle erken tanı ve TSP önemlidir (Amaral Mali vd., 2024).

7.1. Klinik Tanı

Kuduz tanısında ilk basamak, hastadan ayrıntılı ve zamanlı bir öykü alınmasıdır. Özellikle son 6 ay içinde hayvan teması olup olmadığı sorgulanmalı; ısırık, tırmalama, yalama gibi temas türleri detaylı şekilde öğrenilmelidir. Hayvanın türü, davranış biçimi, aşıları olup olmadığı, temasın yeri ve şekli ile hastanın daha önceki aşı öyküsü ve kendisine uygulanan profilaktik girişimler dikkate alınmalıdır.

Klinik tabloda hidrofobi, aerofobi, ajitasyon ve bilinç değişiklikleri gibi kuduz için tipik nörolojik semptomlar mevcutsa, hasta kuduz açısından ön tanı almalı ve hızla izolasyon altına alınarak destek tedavisine başlanmalıdır.

7.2. Laboratuvar Tanı Yöntemleri

Kuduz tanısı koymak amacıyla kullanılan laboratuvar testleri, hem doğrudan viral tanı yöntemlerini hem de serolojik testleri kapsar. Başlıca tanı yöntemleri şunlardır; histopatolojik boyama yöntemleri, immünofloresan teknikleri, kuduz doku kültürü (RTCIT), deney hayvanlarına virüs inokülasyonu, moleküler testler ters transkriptaz

polimeraz zincir reaksiyonu (RT-PCR), elektron mikroskopi, immünperoksidaz teknikleri ve serolojik testler yer alır.

Türkiye’de hayvanlarda kuduz tanısı, genellikle Tarım ve Orman Bakanlığı’na bağlı laboratuvarlar tarafından, FAT ve deney hayvanı inokülasyonu ile konulmaktadır. İnsanlarda ise kuduz tanısı yalnızca Ankara Etlik Veteriner Kontrol Merkez Araştırma Enstitüsü tarafından yapılmaktadır.

Tanıya yönelik örnekler hem yaşayan hastalardan antemortem hem de otopsi sonrası postmortem olarak alınabilir (Aylan vd., 2019, Ashwini vd., 2024).

7.2.1. Antemortem Tanı Yöntemleri

Yaşayan hastalarda tanı amacıyla alınır. Tükürük: En az 2 mL, steril plastik pipet veya damlalık ile alınır. BOS (beyin-omurilik sıvısı) en az 2 mL alınmalıdır. Saçlı deri biyopsisi ense saç sınırından alınır, en az 10 saç folikülü içermeli 5–6 mm çapında olmalıdır. Serum en az 1 mL alınmalıdır.

Not: Antemortem testlerin güvenilirliği sınırlı olabileceğinden, birden fazla örnek ve yöntem birlikte kullanılmalıdır (Aylan vd., 2019).

7.2.2. Postmortem Tanı Yöntemleri

En kesin kuduz tanısı, beyin dokusunun laboratuvar incelemesiyle konur. Otopsi ile alınabilecek örnekler; beyin dokusu FAT ile viral antijen aranır ve altın standart yöntemdir. Negri cisimcikleri hipokampus ve beyincik purkinje hücrelerinde

saptanabilir. RT-PCR ile beyin dokusundan viral RNA tespiti yapılabilir. Histopatolojik olarak ensefalit ve nöronal dejenerasyon gözlenebilir. Tükürük bezi dokusu alınabilir.

Örneklerin alınma, paketlenme ve naklinde soğuk zincir koşulları sağlanmalıdır. Bu süreç İl Sağlık Müdürlüğü koordinasyonunda yürütülmelidir. Nakil sırasında hastaya ait bilgiler, temas öyküsü, hayvanla ilgili bilgiler, aşılama ve immünglobulin uygulamaları, örneklerin alınma zamanı gibi veriler eksiksiz şekilde not edilmelidir. Mümkünse örnekler elden götürülmelidir (Aylan vd., 2019).

7.3. Tanı İçin Uygun Örnek Alma Zamanı

Tanısal örnekler mümkün olan en erken dönemde, tercihen prodromal evrede alınmalıdır. Farklı zamanlarda tekrarlanan örnekler tanı şansını artırır (Aylan vd., 2019).

8. AYIRICI TANI

Kuduz diğer nörolojik ve enfeksiyöz hastalıklarla karışabilir. Özellikle hidrofobi ve ajitasyon gibi dramatik semptomlar olmayan formlarda tanı zor olabilir.

Ensefalitik kuduz ayırıcı tanısında; Herpes ensefaliti, diğer viral ensefalitler, tetanoz, alkol yoksunluğu ve akut psikotik atak vardır. Paralitik kuduz ayırıcı tanısında ise; Guillain-Barré Sendromu, transversmyelit, poliomyelit, botulizm ve tick paralizi (kene felci) vardır (Feige vd., 2021).

9. TEDAVİ

9.1. Genel Bakış

Kuduz, klinik belirtilerin ortaya çıkmasının ardından neredeyse her zaman ölümcül seyreden bir enfeksiyon hastalığıdır. Semptomlar başladıktan sonra uygulanan destek tedaviye rağmen mortalite oranı %99'un üzerindedir. Bu nedenle kuduz tedavisinin temel prensibi, hastalık semptomatik hâle gelmeden önce TSP uygulamaktır. Bu yönüyle kuduz, "önlenebilir ancak tedavi edilemez" bir enfeksiyon olarak kabul edilir (Amaral Mali vd., 2024).

9.2. Semptomatik Kuduzda Tedavi Yaklaşımı

Semptomlar geliştikten sonra uygulanan tedavi yalnızca palyatif ve destekleyici nitelikte olabilir. Ancak bu tedavilerin hastalığın doğal seyri üzerinde anlamlı bir etkisi bulunmamaktadır.

9.2.1. Destek Tedavisi

Kuduz semptomlarının başlamasıyla birlikte hasta, mutlaka yoğun bakım koşullarında izlenmelidir. Tedavi, yaşam bulgularının desteklenmesi ve semptomların kontrol altına alınmasına yönelik olarak planlanır; ağrı yönetimi, ajitasyon ve konvülsiyon kontrolü, otonomik instabiliteye bağlı semptomların yönetimi, gerektiğinde mekanik ventilasyon desteği, hipersalivasyon, solunum kas spazmları ve hidrofobik krizler gibi özgün belirtilerin kontrolü için palyatif yaklaşımlar uygulanmalıdır. Bilinç düzeyinin kapanmasına kadar hastaya tüm yönleriyle destek sağlanmalı, hasta ve yakınları sürecin geri dönüşsüz olduğu konusunda bilgilendirilmelidir (Lacy vd., 2024).

9.2.2. İzolasyon ve Biyogüvenlik Önlemleri

Semptomatik kuduz hastaları, yüksek düzeyde biyogüvenlik önlemleri altında izole edilmelidir. Kuduz virüsü tüm vücut sıvılarında bulunabileceğinden, hasta ile temasta olan sağlık çalışanlarının kişisel koruyucu ekipman kullanımı zorunludur. Eldiven, maske, gözlük ve koruyucu önlük standart olarak kullanılmalıdır. Hasta ile doğrudan teması olan personel sayısı minimumda tutulmalıdır.

Tüm vücut sıvıları (tükürük, BOS, idrar, dışkı vb.) potansiyel olarak bulaştırıcı kabul edilmelidir. Hasta odası sıkı enfeksiyon kontrol önlemleri altında, tercihen negatif basınçlı ortamda olmalıdır. Bu süreçte hem hasta güvenliği hem de sağlık personelinin korunması ön planda tutulmalı; temas sonrası profilaksi gerekliliği sağlık çalışanları için ayrı ayrı değerlendirilmelidir (Weinstein vd., 2001).

10. PROFİLAKSİ

Kuduz, klinik semptomların gelişmesinden sonra neredeyse %100 ölümcül seyreden bir hastalık olduğundan, korunma önlemleri hastalık yönetiminin temelini oluşturur.

Bu nedenle, kuduz açısından riskli bireylerde temas öncesi profilaksi (TÖP), riskli teması olan tüm bireylerde ise TSP mutlaka uygulanmalıdır. Zamanında ve uygun şekilde başlanan temas sonrası profilaksi, %100'e yakın koruyuculuk sağlayabilir (Jin, 2023).

10.1. Temas Öncesi Profilaksi

10.1.1. Kimlere Uygulanmalı?

- Kuduz araştırma laboratuvarı çalışanları, kuduz aşısı üretiminde görev alanlar,
- Veteriner hekimler, hayvan barınaklarında çalışanlar, hayvan sağlığı personeli,
- Yarasalarla temas ihtimali yüksek doğa araştırmacıları ve mağara araştırmacıları,
- Köpek kuduzunun yaygın olduğu bölgelere seyahat eden bireyler,
- Sık hayvan teması olan kişiler (Rao vd., 2022).

10.1.2. Aşılama Şeması

- Bağışıklığı sağlam bireylerde: 0. ve 7. günlerde olmak üzere toplam iki doz intramüsküler (IM) aşı uygulanır.
- İmmünsüpresif bireylerde: Ek olarak 21. veya 28. günde üçüncü doz uygulanır (toplam üç doz).

Aşı, erişkinlerde deltoid kasa, çocuklarda anterolateral uyluk bölgesine yapılmalıdır. Gluteal bölge ve karın çevresi kullanılmamalıdır. Gerekirse diğer aşılarla birlikte yapılabilir, ancak farklı anatomik bölgeye uygulanmalıdır. Aşı yan etkilerini ayırt edebilmek için mümkünse tek başına uygulanmalıdır.

Yüksek riskli gruplarda (örn. laboratuvar çalışanları) antikor düzeyi her 6–12 ayda bir ölçülmelidir. Antikor seviyesi <0.5 IU/mL ise bir doz rapel aşı yapılmalıdır. Antikor testi yapılamıyorsa, iki yılda bir rapel doz önerilir (Rao vd., 2022).

10.2. Temas Sonrası Profilaksi

TSP, kuduzla temas etmiş bireylerde uygulanması gereken ve hastalığın gelişimini büyük ölçüde önleyen bir müdahaledir. Isırık, tırmalama, tükürük teması, mukozal teması olan her birey kuduz açısından değerlendirilmelidir. Aşağıda resim 1 ve resim 2 de TSP şeması özetlenmiştir (Aylan vd., 2019).

Profilaksi gerektirmeyen durumlar maddelendirilmiştir. Ancak bu kişilerde yine de yara bakımı, antibiyotik ve tetanoz profilaksisi gibi destek tedavi planlanmalıdır.

- Fare, sincap, hamster, tavşan gibi hayvanların ısırıkları
- Kümes hayvanları, sürüngenler veya soğukkanlı hayvanlarla temas,
- Kuduz hastalığı belirtileri göstermeyen evcil kedi ve köpek teması,
- Sağlam derinin yalanması, hayvana dokunma veya besleme,
- Kuduz olduğu sonradan anlaşılan hayvana pişmiş et/süt ile temas,
- Son 6 ay içinde tam TSP uygulanmış kişiler,

- Riskli temas olmayan sağlık çalışanlarıdır (Gibbons & Dvoracek, 2023).

10.2.1. Yara Bakımı

Temas sonrası ilk ve en kritik basamak mekanik temizliktir. Yara bol sabunlu su ile en az 15 dakika yıkanmalı, ardından alkol, povidon-iyot veya iyotlu solüsyonlar ile dezenfekte edilmelidir. Dikiş atılması gerekiyorsa, kuduz immünglobulini uygulandıktan en erken 2 saat sonra mümkün olduğunca az sayıda dikiş kullanılmalıdır (Kaba & Somer, 2021).

10.2.2. Antibiyotik Profilaksisi

Tüm insan ısırıklarında antibiyotik verilmelidir. Hayvan ısırıklarında yüz, el, genital bölge ısırıkları, derin doku ve protez yakını yaralanmalar, immünsüpresif bireyler ve kirli yaralarda antibiyotik verilmelidir. Temiz yarada 3 gün kirli yarada 5 gün antibiyotik süresidir. Erişkinlerde önerilen antibiyotikler Amoksisilin-klavulanat (ilk tercih), alerji durumunda: Klindamisin + TMP-SMX veya Doksisiklin + Metronidazol gebe ve penisilin alerjisi olanlarda: Makrolidler + Klindamisin kullanılabilir (Kisaka vd., 2022).

10.2.3. Tetanoz Profilaksisi

Yarannın niteliğine göre tetanoz riski değerlendirilmelidir. Tetanoz immünglobulini (TIG) erişkinlerde 250 IU IM, At kaynaklı ise 1500–3000 IU IM dozunda uygulanabilir. Aşağıda tetanoz profilaksisi ile ilgili şema gösterilmiştir (Callison & Nguyen, 2025) (Tablo 2).

Tablo 2: Tetanoz Profilaksisi

Bağışıklama Durumu	Kategori 2 Kuduz Riskli Teması ¹		Kategori 3 ve 4 Kuduz Riskli Temas	
	Td	TIG	Td	TIG
Bilinmiyor veya 3 doz <	Evet	Hayır	Evet	Evet
3 ≥ doz	Hayır /Evet ²	Hayır	Hayır / Evet ³	Hayır

¹ Kirli ve dışkı ile bulaşık Kategori II yaralanmalar kategori 3-4 gibi değerlendirilir.

² Evet, son dozun üzerinden geçen süre >10 yıl ise,

³ Evet, son dozun üzerinden geçen süre >5 yıl ise

Td: Tetanoz ve erişkin tip difteri toksoidi

TIG: Tetanozimmünglobulin.

10.2.4. Kuduz Aşısı (Aktif İmmünizasyon)

Toplamda 4 doz olacak şekilde 0, 3, 7 ve 14 veya 28. günlerde birer doz IM standart uygulamadır. Alternatif olarak 2,1,1 şeması uygulanabilir. İlk doz farklı koldan birer doz şeklinde diğer iki doz 7 ve 21. günlerde yapılacak şekilde uygulanabilir (Li vd., 2021).

Aşılama aynı anatomik bölgeye yapılacaksa en az 2 cm mesafe bırakılmalıdır. Gebeler, çocuklar ve erişkinlerde aynı doz ve şema kullanılır (Aylan vd., 2019).

10.2.5. Kuduz İmmünglobulini (Pasif İmmünizasyon)

İnsan kaynaklı (HRIG): 20 IU/kg At kaynaklı (ERIG): 40 IU/kg şeklinde hesaplanarak yapılmalıdır. Tüm doz mümkünse yara içine ve çevresine uygulanmalı, kalan doz farklı bir anatomik bölgeden IM olarak yapılmalıdır. Aşıyla aynı enjektör ve bölge kesinlikle

kullanılmamalıdır. Küçük yaralarda kompartman sendromu riski dikkate alınmalıdır. Anafilaksi riski için adrenalın hazır bulundurulmalıdır (Meyerhoff vd., 2021).

Kategori	Temas Tipi	Hayvanın Durumu		Önerilen Yaklaşım	
I	<ul style="list-style-type: none"> Hayvana dokunma veya besleme Sağlam derinin yalanması 			<ul style="list-style-type: none"> Herhangi bir işlem yapılmasına gerek yok. 	
II	<ul style="list-style-type: none"> Çıplak derinin hafifçe sıyılması (deri altına geçmeyen yaralanmalar) Kanama olmadan küçük tırmalama veya zedeleme 	A.Temas eden evcil hayvanın son bir yılda kuduz aşısı yapılmış ise		<ul style="list-style-type: none"> Yara bakımı Tetanoz profilaksisi için değerlendirilir. Hayvanın 10 gün gözlemi yapılır⁴. 	
			Hayvan sağlıklı ve gözlemi yapılabilirliğinde	<ul style="list-style-type: none"> Yara bakımı Tetanoz profilaksisi için değerlendirilir. Hayvanın 10 gün gözlemi yapılır⁴. 	
		B.Temas eden evcil hayvanın son bir yıl içerisinde kuduz aşısı yapılmamış veya bilinmiyorsa	Hayvanın gözlenemediği durumda	<ul style="list-style-type: none"> Provakasyon ile gerçekleşen küçük kanamasız kedi tırmalaması 	<ul style="list-style-type: none"> Yara bakımı Tetanoz profilaksisi için değerlendirilir
			Diğer Temaslar	<ul style="list-style-type: none"> Yara bakımı Tetanoz profilaksisi için değerlendirilir. Aşılamaya hemen başlanır. (0., 3., 7. günlerde birer doz ve 14-28. günler arasında bir doz daha olmak üzere toplam 4 doz ya da 0., 7., 21. günlerde olmak üzere 2.1.1. şeması). 	

Şekil 1 TSP Yaklaşımı

III	<ul style="list-style-type: none"> Deriyi zedeleyen tek veya çok sayıda ısırma ve tirmalamalar Mukozaların, açık cilt yaralarının hayvanın salyası ile temas etmesi Lezyonunı kafa, boyun, parmak uçları gibi sinir uçlarının yoğun olduğu bölgelerde olması 	A.Temas eden evcil hayvanın son bir yılda kuduz aşısı yapılmış ise	<ul style="list-style-type: none"> Yara bakımı Tetanoz profilaksisi için değerlendirilir. Aşılamadan hayvanın 10 gün takibi yapılır². 	
		B.Temas eden evcil hayvanın son bir yıl içerisinde kuduz aşısı yapılmamış veya bilinmiyorsa	Hayvan sağlıklı ve gözlemi yapılabildiğinde	<ul style="list-style-type: none"> Yara bakımı Tetanoz profilaksisi için değerlendirilir. Aşılamaya hemen başlanır¹. (0., 3., 7. günlerde birer doz ve 14-28. günler arasında bir doz daha olmak üzere toplam 4 doz) Hayvanın 10 gün takibi yapılır². İmmünglobülin³.
		Hayvanın gözlenemediği durumda	<ul style="list-style-type: none"> Yara bakımı Tetanoz profilaksisi için değerlendirilir. Aşılamaya hemen başlanır. (0., 3., 7. günlerde birer doz ve 14-28. günler arasında bir doz daha olmak üzere toplam 4 doz.) İlk doz aşı ile birlikte hemen immünglobülin³ uygulanır. 	
IV	<ul style="list-style-type: none"> Kuduzca yakalanma ihtimali olan yabani hayvan türleri ile riskli temas 		<ul style="list-style-type: none"> Yara bakımı Tetanoz profilaksisi için değerlendirilir. Aşılamaya hemen başlanır (0., 3., 7. günlerde birer doz ve 14-28. günler arasında bir doz daha olmak üzere toplam 4 doz) İlk doz aşı ile birlikte hemen immünglobülin³ uygulanır. 	

¹ Hayvanın hastalık belirtisi göstermesi dahil, herhangi bir nedenle ölümü, kaçması ya da ortadan kaybolması durumunda temas sonrası aşı profilaksisi (4 doz aşı ya da 2.1.1 şeması uygulanır, immünglobulin uygulamasına gerek yoktur) uygulanır.

² Hayvanın kuduz belirtisi göstermesi veya açıklanamayan bir nedenle ölümü halinde hemen (0., 3., 7. günlerde birer doz ve 14-28. günler arasında bir doz daha olmak üzere toplam 4 doz aşı ile birlikte immünglobulin başlanır.

³ Kedi ve köpekler için 10 günlük izlem sonucunda hayvan sağlıklı ise aşılamaya durdurulur.

⁴ Hayvanın izlem süresi içerisinde hastalık belirtisi göstermesi, herhangi bir nedenle ölmesi, kaçması ya da ortadan kaybolması durumunda ilk aşılamadan sonra en geç 7 gün içinde immünglobulin yapılır. Eğer süre 7 günden uzun ise immünglobulin uygulanmaz, aşı 4 doz olarak yapılır.

⁵ İmmünglobülinin hemen bulunamadığı durumlarda ilk doz aşı uygulamasından sonra en geç 7 gün içinde yapılmalıdır.

Şekil 2 TSP Yaklaşımı

10.3. Özel Durumlar

- Daha önce 2 veya daha fazla hücre kültür aşısı ile aşılanmış sağlıklı bireylerde, 0. ve 3. günlerde toplam 2 doz aşı uygulanır, IG gerekmez.
- Gebelik ve emzirme, IG ve aşı için kontrendikasyon değildir.

- İmmünesüpresif hastalarda: 5 doz + IG + antikor takibi yapılmalıdır (Aylan vd., 2019).

10.2.4. Aşı Sonrası Yan Etkiler

En sık görülen yan etkiler; ateş, enjeksiyon yerinde ağrı ve şişliktir. Genellikle ilk dozdan sonra daha belirgin olup, sonraki dozlarda azalır. İbuprofen veya parasetamol ile semptomatik tedavi verilebilir. Ciddi alerjik reaksiyonlarda, anafilaksi varsa farklı hücre kültürü içeren aşı ile, deneyimli merkezde, aşlamaya devam edilmelidir (Li vd., 2021).

11. KORUNMA

Kuduz, doğru ve zamanında alınan önlemlerle tamamen önlenabilir bir hastalık olmasına rağmen, özellikle düşük ve orta gelirli ülkelerde her yıl on binlerce insanın ölümüne yol açmaktadır. Korunma stratejileri yalnızca bireysel önlemlerle sınırlı kalmamalı; aynı zamanda etkili ve sürdürülebilir toplum temelli halk sağlığı politikaları ile desteklenmelidir (Haselbeck vd., 2021).

Sahipsiz hayvanlarla temastan kaçınılmalı, özellikle çocuklar bu konuda eğitilmelidir. Vahşi hayvanlara yaklaşılmamalı, ölü hayvanlarla temasa girilmemelidir. Yarasaların yoğun bulunduğu mağaralara izinsiz giriş engellenmelidir. Riskli kişilere uygun şekilde TÖP uygulanmalı antikor düzeyi gerekli kişilerde takip edilmeli rapel uygulamaları unutulmamalıdır.

Kuduz riskli hayvan teması sonrası ilk ve etkili koruma TSP'dir. Temasın ciddiyetine göre profilaksi kararları hızlı ve kararlı şekilde verilmelidir.

Sahipsiz hayvanların kayıt altına alınması, kısırlaştırılması ve düzenli aşılınması, en etkili toplumsal korunma stratejilerinden biridir. Köpek popülasyonunun en az %70'inin aşılınması, kuduzun insanlara bulaşmasını önlemede kritik eşiktir. Kedi ve köpekler başta olmak üzere evde beslenen tüm memelilerin düzenli olarak kuduz aşısıyla aşılınması sağlanmalıdır. Hayvan sahipleri veteriner kontrolleri konusunda bilgilendirilmelidir.

Özellikle kırsal alanlarda halka yönelik farkındalık kampanyaları, eğitim seminerleri ve okullarda bilgilendirme programları düzenlenmelidir. Medya, kamu spotları ve sosyal medya aracılığıyla doğru bilgiye erişim artırılmalıdır (Haselbeck vd., 2021).

Sağlık ve tarım bakanlıkları iş birliğinde yürütülen ulusal kuduz kontrol programları hem hayvan hem insan sağlığı açısından büyük önem taşır. Aşı temin zincirinin kesintisiz işlemesi, laboratuvar altyapısının güçlendirilmesi ve olgu bildiriminin etkinleştirilmesi gereklidir (Haselbeck vd., 2021).

KAYNAKÇA

- Amaral Mali, M., Machado, F. de N., Moniz, F. P., Bosco Alves Dos Santos, F., Laot, P. A. M. E., Pereira Tilman, A. J., Florindo, T. E., Barros, C. de A., Barbosa, A., Oliveira Lima, J. A., Goncalves, J. P., Borges, F., Hornay, E., Moises, J., de Jesus Neto, O., Varela, L., da Costa, A., Draper, A. D., Francis, J. R., & Monteiro, M. A. A. (2024). The first confirmed human case of rabies, Timor-Leste, 2024. *Euro Surveillace: Bulletin European Sur Les Maladies Transmissibles = European Communicable Disease Bulletin*, 29(18), 2400241. <https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2024.29.18.2400241>
- Arzuaga, M., de Miguel Buckley, R., & Díaz-Menéndez, M. (2024). Rabies: Epidemiological update and pre- and post-exposure management. *Medicina Clinica*, 162(11), 542-548. <https://doi.org/10.1016/j.medcli.2023.11.017>
- Ashwini, M. A., Pattanaik, A., & Mani, R. S. (2024). Recent updates on laboratory diagnosis of rabies. *The Indian Journal of Medical Research*, 159(1), 48-61. https://doi.org/10.4103/ijmr.ijmr_131_23
- Aylan O, Baykam N, Güner R, Kara A, Köksal İ, Seçer M, ve ark. TC Sağlık Bakanlığı Kuduz Profilaksi Rehberi. 2019.
- Callison, C., & Nguyen, H. (2025). *Tetanus Prophylaxis*. İçinde *StatPearls*. StatPearls Publishing. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK559008/>
- Davis, B. M., Rall, G. F., & Schnell, M. J. (2015). *Everything You Always Wanted to Know About Rabies Virus (But Were Afraid*

- to Ask). *Annual Review of Virology*, 2(1), 451-471.
<https://doi.org/10.1146/annurev-virology-100114-055157>
- Feige, L., Zaack, L. M., Sehl-Ewert, J., Finke, S., & Bourhy, H. (2021). Innate Immune Signaling and Role of Glial Cells in Herpes Simplex Virus- and Rabies Virus-Induced Encephalitis. *Viruses*, 13(12), 2364. <https://doi.org/10.3390/v13122364>
- Gibbons, K., & Dvoracek, K. (2023). Rabies postexposure prophylaxis: What the U.S. emergency medicine provider needs to know. *Academic Emergency Medicine: Official Journal of the Society for Academic Emergency Medicine*, 30(11), 1144-1149. <https://doi.org/10.1111/acem.14755>
- Haselbeck, A. H., Rietmann, S., Tadesse, B. T., Kling, K., Kaschubats-Dieudonné, M. E., Marks, F., Wetzker, W., & Thöne-Reineke, C. (2021). Challenges to the Fight against Rabies-The Landscape of Policy and Prevention Strategies in Africa. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 18(4), 1736. <https://doi.org/10.3390/ijerph18041736>
- ITO, N., MOSELEY, G. W., & SUGIYAMA, M. (2016). The importance of immune evasion in the pathogenesis of rabies virus. *The Journal of Veterinary Medical Science*, 78(7), 1089-1098. <https://doi.org/10.1292/jvms.16-0092>
- Jackson, A. C. (2018). Rabies: A medical perspective. *Revue Scientifique Et Technique (International Office of Epizootics)*, 37(2), 569-580. <https://doi.org/10.20506/rst.37.2.2825>
- Jin, J. (2023). Rabies. *JAMA*, 329(4), 350. <https://doi.org/10.1001/jama.2022.22254>

- Johnson, N., Un, H., Fooks, A. R., Freuling, C., Müller, T., Aylan, O., & Vos, A. (2010). Rabies epidemiology and control in Turkey: Past and present. *Epidemiology & Infection*, 138(3), 305-312. <https://doi.org/10.1017/S0950268809990963>
- Kaba, Ö., & Somer, A. (2021). Kuduz Hâlâ Bir Tehdit mi? Türkiye Klinikleri Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları - Özel Konular, 2(2), 125-130.
- Khairullah, A. R., Kurniawan, S. C., Hasib, A., Silaen, O. S. M., Widodo, A., Effendi, M. H., Ramandinianto, S. C., Moses, I. B., Riwu, K. H. P., & Yanestria, S. M. (2023). Tracking lethal threat: In-depth review of rabies. *Open Veterinary Journal*, 13(11), 1385-1399. <https://doi.org/10.5455/OVJ.2023.v13.i11.1>
- Kiflu, A. B. (2024). The Immune Escape Strategy of Rabies Virus and Its Pathogenicity Mechanisms. *Viruses*, 16(11), 1774. <https://doi.org/10.3390/v16111774>
- Kisaka, S., Makumbi, F. E., Majalija, S., Muwanga, M., & Thumbi, S. M. (2022). The potential for the double risk of rabies and antimicrobial resistance in a high rabies endemic setting: Detection of antibiotic resistance in bacterial isolates from infected dog bite wounds in Uganda. *Antimicrobial Resistance and Infection Control*, 11(1), 142. <https://doi.org/10.1186/s13756-022-01181-0>
- Kumar, A., Bhatt, S., Kumar, A., & Rana, T. (2023). Canine rabies: An epidemiological significance, pathogenesis, diagnosis, prevention, and public health issues. *Comparative Immunology*,

- Microbiology and Infectious Diseases, 97, 101992.
<https://doi.org/10.1016/j.cimid.2023.101992>
- Lacy, M., Phasuk, N., & Scholand, S. J. (2024). Human Rabies Treatment-From Palliation to Promise. *Viruses*, 16(1), 160.
<https://doi.org/10.3390/v16010160>
- Li, W., Liu, S., Qian, S., Zhu, J., Selvaraj, J. N., & Zhang, X. (2021). Is the rate of adverse reaction to rabies vaccine in China really as the public thinks?-based on a meta analysis. *Human Vaccines & Immunotherapeutics*, 17(3), 714-722.
<https://doi.org/10.1080/21645515.2020.1794218>
- Liu, C., & Cahill, J. D. (2020). Epidemiology of Rabies and Current US Vaccine Guidelines. *Rhode Island Medical Journal* (2013), 103(6), 51-53.
- Meyerohoff, P., Manekeller, S., Saleh, N., Boesecke, C., Schlabe, S., Wasmuth, J. C., van Bremen, K., Eis-Hübinger, A. M., von Fischer-Treuendorf, J., Menting, T., Rockstroh, J. K., & Schwarze-Zander, C. (2021). Rabies post-exposure prophylaxis in Germany—What are the challenges? *Epidemiology and Infection*, 149, e119.
<https://doi.org/10.1017/S0950268821000601>
- Rao, A. K., Briggs, D., Moore, S. M., Whitehill, F., Campos-Outcalt, D., Morgan, R. L., Wallace, R. M., Romero, J. R., Bahta, L., Frey, S. E., & Blanton, J. D. (2022). Use of a Modified Preexposure Prophylaxis Vaccination Schedule to Prevent Human Rabies: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices - United States, 2022. *MMWR*.

Morbidity and Mortality Weekly Report, 71(18), 619-627.
<https://doi.org/10.15585/mmwr.mm7118a2>

Shengli, M., Qian, L., Yan, S., Wenjuan, W., Jie, W., Jinrong, S., Zejun, W., & Xingguo, L. (2021). A case of human rabies with a long incubation period in Wuhan. *IDCases*, 23, e00998.
<https://doi.org/10.1016/j.idcr.2020.e00998>

Singh, R., Singh, K. P., Cherian, S., Saminathan, M., Kapoor, S., Manjunatha Reddy, G. B., Panda, S., & Dhama, K. (2017). Rabies - epidemiology, pathogenesis, public health concerns and advances in diagnosis and control: A comprehensive review. *The Veterinary Quarterly*, 37(1), 212-251.
<https://doi.org/10.1080/01652176.2017.1343516>

Weinstein, R. A., Weber, D. J., & Rutala, W. A. (2001). Risks and Prevention of Nosocomial Transmission of Rare Zoonotic Diseases. *Clinical Infectious Diseases*, 32(3), 446-456.
<https://doi.org/10.1086/318509>

ENDEMİK ZOONOTİK ENFEKSİYONLAR